

# **Entwicklung metallbasierter Enzyminhibitoren für Serinproteasen, Carboanhydrasen und Poly(ADP-ribose)-Polymerasen**

## **Dissertation**

zur Erlangung des Doktorgrades der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.)

dem

Fachbereich Chemie  
der Philipps-Universität Marburg  
vorgelegt von

**Dipl.-Chem. Peter J. Göbel**

aus Marburg/Lahn

Marburg/Lahn 2013







Die vorliegende Dissertation entstand in der Zeit von Juni 2010 bis Juli 2013 am Fachbereich Chemie der Philipps-Universität Marburg in der Arbeitsgruppe und unter Betreuung von Herrn Prof. Dr. Eric Meggers.

Vom Fachbereich Chemie der Philipps-Universität Marburg (Hochschulkennziffer 1180) als Dissertation am 10.08.2013 angenommen.

Erstgutachter: Herr Prof. Dr. Eric Meggers

Zweitgutachter: Herr Prof. Dr. Jörg Sundermeyer



## Danksagung

Prof. Dr. Eric Meggers danke ich für die Gelegenheit, meine Doktorarbeit unter seiner Betreuung anfertigen zu dürfen. Ich konnte ein spannendes interdisziplinäres Projekt unter exzellenten Arbeitsbedingungen bearbeiten. Besonders dankbar bin ich für die volle Unterstützung bei der Entwicklung und Umsetzung neuer Forschungsansätze. Prof. Dr. Jörg Sundermeyer bin ich sehr verbunden dafür, dass er sich die Zeit für die Übernahme des Zweitgutachtens nimmt.

In meiner Arbeitsgruppe gilt mein besonderer Dank Matthias Bischof, Florian Ritterbusch und Gabriella Benedek für eine gute und erfolgreiche Zusammenarbeit bei der Forschung nach Inhibitoren der Serinproteasen und Carboanhydrasen. Für das sorgfältige Durchlesen meiner Arbeit danke ich Matthias Bischoff, Tom Breiding, Melanie Helms, Jens Henker, Elisabeth Martin, Cornelia Ritter und Kathrin Wähler. Katja Kräling bin ich dankbar dafür, dass sie in jeglicher Hinsicht immer hilfsbereit war, wenn es um das Besorgen/Reparieren/Erledigen/Abschicken/Einkaufen/... von allen möglichen und unmöglichen Dingen ging; außerdem dafür, dass sie mich in die Proteinkristallisation eingeführt und viele Kristallisationsversuche mit mir unternommen hat. Ferner danke ich Ina Pinnschmidt und Andrea Tschirch für ihre Hilfsbereitschaft bei den verschiedensten Anliegen. Allen anderen, die zur guten Atmosphäre im und außerhalb des Labors beigetragen haben, möchte ich an dieser Stelle sagen: Es war eine sehr schöne Zeit und ich werde euch vermissen.

Für eine gute Arbeit, die meine eigene Forschung vorangebracht hat, danke ich meinen Vertiefungsstudenten und Bachelorstudenten Meike Simon, Sandra Gebhardt, Jonas Hühn, Dominic Keller, Maximilian Jung und Kai Braunschweig. Den Serviceabteilungen an unserem Fachbereich danke ich für ihre schnelle und effiziente Bearbeitung von Aufträgen, insbesondere Dr. Xiulan Xie von der NMR-Abteilung für die Beratung bei der Zuordnung von komplexen Diastereomerengemischen. Den Mitarbeitern der Ausgabestellen von Laborverbrauchsmaterialien und Chemikalien sowie der glastechnischen Werkstatt danke ich für die Bereitschaft, mir bei allen Anfragen zu labortechnischen Geräten zu helfen.

Mein Forschungsprojekt wurde durch mehrere Kooperationen begleitet und in diesem Zusammenhang hat mir die gute Zusammenarbeit sehr geholfen. Insbesondere möchte ich mich bei Eggert Rühmann aus der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Gerhard Klebe für die vielen Versuche im Bereich der Proteinkristallisation von Trypsin bedanken. Dr. Herwig Schüler vom *Karolinska Institutet* in Schweden schulde ich Dank für seine große Einsatzbereitschaft in der laufenden Kooperation zu Poly(ADP-ribose)-Polymerasen und Dr. Angela Casini aus den Niederlanden zum einen für ihre Einladung nach Groningen zu einer Forschungstagung, zum anderen für die gute Zusammenarbeit mit ihr und Benoît Bertrand aus ihrer Arbeitsgruppe.

Bei meiner Freundin und meiner Familie möchte ich mich für die Unterstützung während meiner Promotionsarbeit bedanken, auch und insbesondere während der schwierigen Phasen.





## Abstract

Several metal-based enzyme inhibitors have been designed using molecular modeling software, synthesized and evaluated biochemically. The scaffold was based on tethering a pharmacophore functional group with a high affinity to the active site of the target enzyme to a tetrahedral or octahedral coordination unit.

A first generation of ruthenium(II) complex-based trypsin inhibitors containing a tetrahedral coordination complex, showed a moderate inhibition with  $IC_{50}$ -values in the micromolar range. A second generation of ruthenium(II) complex-based trypsin inhibitors with a helical-chiral  $[Ru(bpy)_3]^{2+}$  moiety was developed. The coordination sphere serves as hydrophobic capping which increases affinity and selectivity towards related enzymes. Structural variation of the ligand with the pharmacophore group allowed us to determine the optimal position of the metal center and combinatorial chemistry was used to optimize the influence of the coordination sphere. A ruthenium(II) complex-based trypsin inhibitor with an  $IC_{50}$ -value of 1.0  $\mu M$  was obtained in this way. As the  $[Ru(bpy)_3]^{2+}$  moiety is known to produce singlet oxygen if exposed to light a chromophore assisted light inactivation (CALI) approach was used to increase the inhibition of  $[Ru(bpy)_3]^{2+}$  moiety-based trypsin inhibitors. A decrease of  $IC_{50}$ -values from 1.5  $\mu M$  to 84 nM could be thus observed upon irradiation with light ( $> 400$  nm) for two hours.

Apart from the described examinations with ruthenium(II) complexes, structurally similar iridium(III) complexes with a  $[Ir(ppy)_2(bpy)]^+$  moiety were examined as well. These compounds proved good inhibitors towards trypsin, presumably because of the reduced overall charge of the complex. The isolation of complexes with a high enantiopurity allowed us to examine the influence of the stereo configuration upon enzyme affinity and a high stereo preference of the active site was observed. The lambda-enantiomer of a ruthenium(II) complex shows in one case an  $IC_{50}$ -value of 15  $\mu M$ , whereas the corresponding delta-enantiomer shows an  $IC_{50}$ -value of 470  $\mu M$ . These results were rationalized using a molecular modeling approach.

To demonstrate that helically-chiral complexes can be used as structural scaffolds not only for trypsin, but for other enzymes as well, inhibitors of carbonic anhydrases and poly(ADP-ribose)-polymerase 1 (PARP1) were examined. Based on molecular modeling results several iridium(III) complex-based carbonic anhydrase II inhibitors were developed with  $IC_{50}$ -values as low as 34 nM. Selectivity versus carbonic anhydrase I was highly dependent on the ligand, containing the pharmacophore group. A similar approach for PARP1 resulted in an excellent ruthenium(II) complex-based inhibitor with an  $IC_{50}$ -value of 3-6 nM.

# Inhaltsverzeichnis

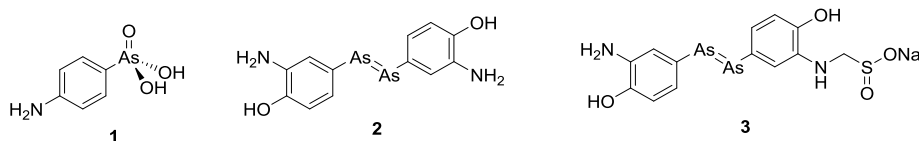
<b>1 EINLEITUNG</b>	<b>3</b>
<b>1.1 Koordinationsverbindungen in der Medizin</b>	<b>3</b>
<b>1.2 Bioanorganische Enzyminhibitoren</b>	<b>7</b>
1.2.1 Serinprotease-Inhibitoren	9
1.2.2 Carboanhydrase-Inhibitoren	12
1.2.3 Poly(ADP-ribose)-Polymerase-Inhibitoren	15
<b>1.3 Bioanorganische Enzyminhibitoren mit katalytischer Wirkungsweise</b>	<b>19</b>
1.3.1 Katalyse ohne Lichteinfluss	19
1.3.2 Photochemische Katalyse	21
<b>2 AUFGABENSTELLUNG</b>	<b>25</b>
<b>3 ERGEBNISSE UND DISKUSSION</b>	<b>27</b>
<b>3.1 Serinprotease-Inhibitoren</b>	<b>27</b>
3.1.1 Inhibitoren mit Isochinolin-Liganden und Strukturanaloga	27
3.1.2 $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$ -Derivate als bioanorganische Inhibitoren	34
3.1.3 Photochemie mit Ruthenium(II)-Inhibitoren	40
3.1.4 Optimierung von Ruthenium(II)-Inhibitoren durch Kombinatorische Chemie	44
3.1.5 Iridium(III)-Inhibitoren und ihre Stereodifferenzierung	52
<b>3.2 Carboanhydrase-Inhibitoren</b>	<b>59</b>
<b>3.3 Poly(ADP-ribose)-Polymerase-Inhibitoren</b>	<b>67</b>
3.3.1 Entwurf und Synthese von Iridium(III)- und Ruthenium(II)-Inhibitoren	67
3.3.2 Ruthenium(II)-Inhibitoren und ihre Stereodifferenzierung	73
<b>4 ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK</b>	<b>77</b>
<b>4.1 Ausgangslage</b>	<b>77</b>
<b>4.2 Zusammenfassung</b>	<b>77</b>
4.2.1 Trypsin als Modellsystem für die Entwicklung von bioanorganischen Enzyminhibitoren	77
4.2.2 Entwicklung von Carboanhydrase-Inhibitoren	80
4.2.3 Entwicklung von Poly(ADP-ribose)-Polymerase-1-Inhibitoren	81

<b>4.3 Ausblick .....</b>	<b>83</b>
<b>5 EXPERIMENTELLER TEIL .....</b>	<b>85</b>
<b>5.1 Materialien und Methoden .....</b>	<b>85</b>
5.1.1 Chemikalien .....	85
5.1.2 Allgemeine Arbeitsmethoden .....	85
5.1.3 Geräte der instrumentellen Analytik .....	86
5.1.4 Molekulare Modellierungen .....	86
5.1.5 Anmerkungen zur NMR-Auswertung .....	87
<b>5.2 Enzym Assays .....</b>	<b>88</b>
5.2.1 Trypsin Assay .....	88
5.2.2 Thrombin Assay .....	88
5.2.3 Carboanhydrase I Assay .....	88
5.2.4 Carboanhydrase II Assay .....	89
5.2.5 Poly(ADP-ribose)-Polymerase 1 Assay .....	89
<b>5.3 Synthesevorschriften und Analytik .....</b>	<b>91</b>
<b>6 LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>189</b>
<b>7 ANHANG .....</b>	<b>203</b>
<b>7.1 Abkürzungen und Symbole .....</b>	<b>203</b>
<b>7.2 Verzeichnis der Verbindungen .....</b>	<b>207</b>
<b>7.3 Kristallographische Daten .....</b>	<b>213</b>
<b>7.4 Verzeichnis der elektronischen Anhänge .....</b>	<b>216</b>
<b>Erklärung .....</b>	<b>218</b>
<b>Wissenschaftlicher Werdegang .....</b>	<b>220</b>

# 1 Einleitung

## 1.1 Koordinationsverbindungen in der Medizin

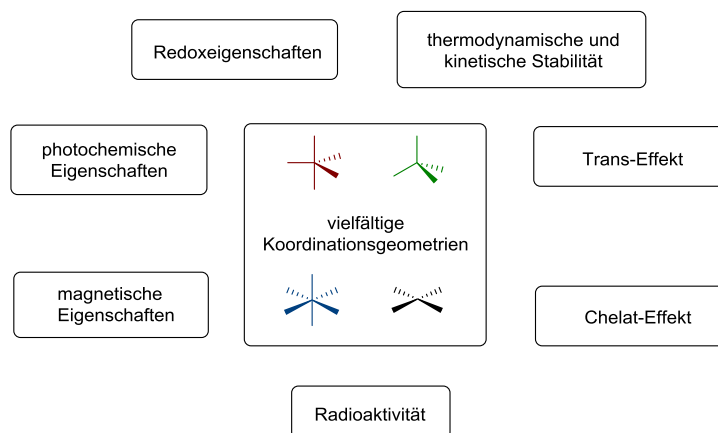
Die organometallische Wirkstoffforschung ist eine relativ junge Disziplin der medizinischen Chemie, deren Anfänge eng mit den Arbeiten von Paul Ehrlich verbunden sind. Bekanntheit erlangte dieser zu Beginn des 20. Jahrhunderts für seine Forschung zur Syphilis – einer Krankheit, die vermutlich schon um 1493 mit Kolumbus nach Italien gebracht worden war und sich von dort aus über ganz Europa verbreitete.<sup>1-2</sup> Bedingt durch den Mangel an alternativen Behandlungsformen wurden die Erkrankten mit Quecksilber eingerieben, so dass die Nebenwirkungen der Behandlung ähnlich gravierend waren wie die Symptome der Krankheit selbst. Die Situation blieb weitgehend unverändert bis Paul Ehrlich sich des Problems annahm. Er hatte 1908 für seine Beiträge zur Immunbiologie den Nobelpreis erhalten und vertrat die These, dass es Rezeptoren auf Krankheitserregern gibt, die bestimmte Wirkstoffe selektiv binden. Er hoffte, Verbindungen entwickeln zu können, die selektiv diese Rezeptoren adressieren, da so eine Behandlung der Krankheiten weitgehend ohne Nebenwirkungen möglich wäre. Für solch eine Therapie prägte er den Begriff ‚Chemotherapie‘ und die entsprechenden hochselektiven Wirkstoffe nannte er ‚Zauberkugeln‘ (engl. *magic bullets*).<sup>3</sup> Geleitet von diesen theoretischen Überlegungen begann er die systematische Suche nach einem Wirkstoff gegen die Syphilis. Ausgehend von der Leitstruktur Arsanilsäure (**1**), einem Medikament gegen die Schlafkrankheit, konnte er in einem *Screening* von Derivaten *Salvarsan*<sup>®</sup> (**2**) als antimikrobiellen Wirkstoff identifizieren. Bis zur Einführung von Penicillin um 1940 stellten *Salvarsan*<sup>®</sup> und das später entwickelte, besser wasserlösliche *Neosalvarsan*<sup>®</sup> (**3**) die einzigen effektiven Medikamente zur Behandlung von Syphilis dar.<sup>3-6</sup>



**Abbildung 1** Strukturformel von Arsanilsäure (**1**) und Paul Ehrlichs Strukturvorschlag für *Salvarsan*<sup>®</sup> (**2**) bzw. *Neosalvarsan*<sup>®</sup> (**3**). Massenspektroskopische Experimente lassen heute vermuten, dass *Salvarsan*<sup>®</sup> und *Neosalvarsan*<sup>®</sup> nicht die von Paul Ehrlich vermutete dimere Struktur haben, sondern als Gemisch aus Trimeren und Pentameren vorliegen.<sup>7</sup>

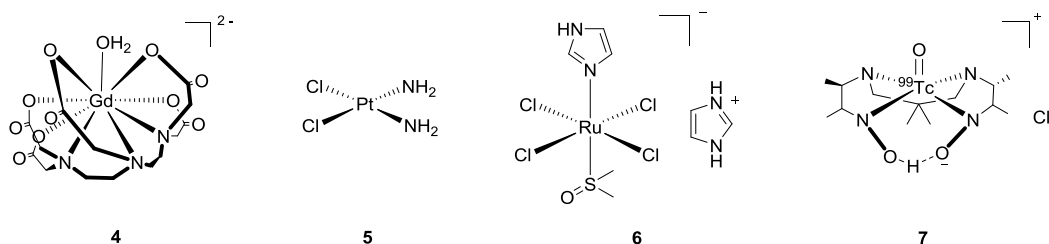
Seine systematische Herangehensweise, um biologisch aktive Verbindungen für einen Rezeptor zu finden, war zu seiner Zeit neu und hat die moderne Wirkstoffforschung geprägt. Es ist davon auszugehen, dass der erste rational entwickelte Wirkstoff nicht zufälligerweise eine organometallische Verbindung war, da die speziellen Eigenschaften von Koordinationsverbindungen (Abbildung 2) grundlegend für ihre pharmakologische Wirkung sind. In diesem

Zusammenhang sind beispielsweise die erweiterten Koordinationsmöglichkeiten und die große Spannbreite der kinetischen und thermodynamischen Stabilität von Koordinationsverbindungen zu nennen. Letztere werden unter anderem durch den Chelat-Effekt oder den Trans-Effekt beeinflusst. Hinzu kommen photochemische Eigenschaften, das Redoxverhalten und magnetische Eigenschaften.



**Abbildung 2** Überblick einiger Eigenschaften von Koordinationsverbindungen, die für eine medizinische Anwendung relevant sein können.

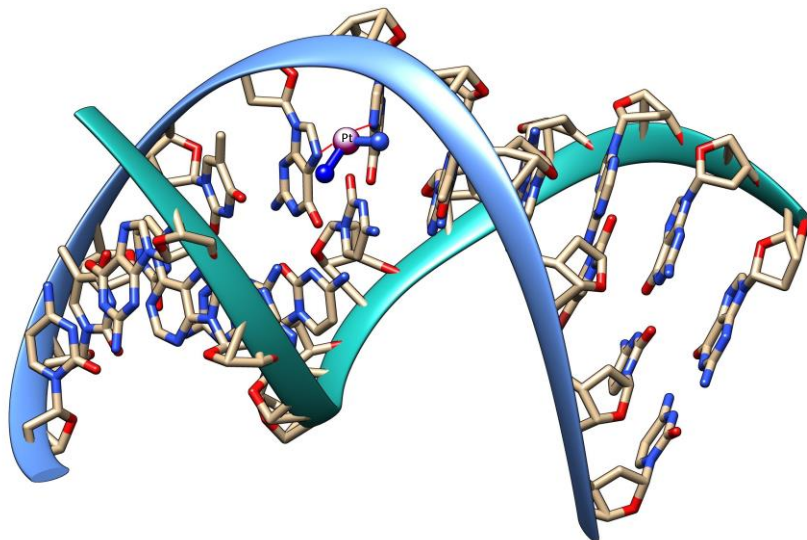
Angeichts dieser einzigartigen chemischen und physikalischen Eigenschaften rücken Koordinationsverbindungen auch heute wieder ins Blickfeld der Wirkstoffforschung. Im Folgenden soll an vier ausgewählten Beispielen (Abbildung 3) gezeigt werden, auf welche Art und Weise eine medizinische Nutzung zu therapeutischen oder diagnostischen Zwecken verfolgt wird.<sup>6,8-16</sup>



**Abbildung 3** Koordinationsverbindungen mit medizinischer Anwendung. Gd-DTPA (**4**), Cisplatin (**5**), NAMI-A (**6**) und Ceretec® (**7**). Die Kationen von Gd-DTPA sind nicht dargestellt. Es handelt sich dabei um Derivate der Glucose (N-Methyl-D-glucamin) mit einem protonierten Amin.

Ein Beispiel für die Nutzung der magnetischen Eigenschaften organometallischer Verbindungen ist Gd-DTPA (**4**). Es wird als Kontrastmittel in der Magnetresonanztomographie eingesetzt, das durch seinen Paramagnetismus die Relaxationszeit von Protonen verkürzt und so die Bildauflösung erhöht. Die starke Bindung seines Liganden Diethylentriaminpentaessigsäure (DTPA) basiert hingegen auf dem Chelat-Effekt, der dazu führt, dass eine Freisetzung des giftigen Gadoliniums vermieden wird.<sup>6,17</sup> Chemotherapeutika wie Cisplatin<sup>18</sup> (**5**) und seine Derivate basieren auf der Fähigkeit koordinativer Bindungen, sich je nach Umgebungsbedingung und

Koordinationspartner zu lösen und neu zu bilden. Derartige DNA-bindende Wirkstoffe (Abbildung 4) sind bisher das wichtigste medizinische Anwendungsfeld von Koordinationsverbindungen.<sup>6,8</sup> Der Trans-Effekt wird dabei in der stereoselektiven Synthese von Cisplatin (**5**) genutzt.



**Abbildung 4** Kristallstruktur der Koordination von Cisplatin an einen DNA-Abschnitt (PDB 1AIO).<sup>19</sup> Die Bindung erfolgt an benachbarten Guanidinen unter Verlust der Chlorido-Liganden, so dass die DNA-Replikation unterdrückt wird. Koordinative Bindungen sind durch rote Linien dargestellt.

Der Einfluss der Redoxeigenschaften wird bei NAMI-A (**6**) diskutiert. Es ist ebenfalls ein Chemotherapeutikum und wird bereits in klinischen Studien am Menschen getestet. NAMI-A hat einen anderen – noch ungeklärten – Wirkmechanismus als Cisplatin und verhindert Metastasen bei Tumoren, wobei eine *in vivo* Aktivierung durch Reduktion von Ru(III) zu Ru(II) diskutiert wird.<sup>20-21</sup> Die Wirkungsweise von Ceretec® (**7**) basiert dagegen auf dessen Radioaktivität.<sup>22-23</sup> Der Technetium-99m-Komplex setzt  $\gamma$ -Strahlen frei und kann damit als *Tracer* in der Nuklearmedizin angewendet werden.<sup>6,11</sup> Für die Forschungen im Rahmen der vorliegenden Arbeit grundlegend ist die Vielfalt der Koordinationsgeometrien. Sie ermöglicht es, neuartige Kinase-Inhibitoren zu entwickeln, mit denen sich die ATP-Bindungstasche optimal ausfüllen lässt. Diese werden im folgenden Kapitel gesondert behandelt.

Die bisher genannten Beispiele haben die Vielfalt der Eigenschaften und die damit verbundenen Anwendungsmöglichkeiten von Koordinationsverbindungen in der Medizin verdeutlicht. Bevor nun auf das spezielle Gebiet der Koordinationsverbindungen als Enzyminhibitoren eingegangen wird, soll auf eine Problematik der hier verwendeten Terminologien hingewiesen werden: Für Komplexe mit organischen Liganden gibt es keine einheitliche Substanzklasse. Eine organometallische Verbindung enthält laut Definition<sup>24</sup> eine Metall-Kohlenstoff-Bindung, wie dies zum Beispiel bei *Salvarsan*® der Fall ist. Folglich ist keine der Verbindungen in Abbildung 3 eine organometallische Verbindung. Da viele weitere

organometallische Verbindungen, wie beispielweise einfache Metallcarbonyle, intuitiv weitaus weniger ‚organometallisch‘ wirken als Koordinationsverbindungen, wie Chlorophylle oder Tris(bipyridin)ruthenium(II)chlorid, ist es fraglich, ob eine solch strikte Klassifizierung basierend auf der Metall-Kohlenstoff-Bindung sinnvoll ist. Auch der Begriff ‚metallorganische‘ Verbindung ist keine Alternative, da er im Deutschen synonym zu ‚organometallisch‘ verwendet wird<sup>25</sup> und im Englischen als Begriff der Materialchemie (*Metal-organic frameworks*) nicht für Koordinationsverbindungen eingesetzt wird.<sup>26</sup> Weiter gefasst ist der Begriff ‚bioanorganisch‘. Die bioanorganische Chemie hat zwei Zweige: die Untersuchung der Rolle von anorganischen Elementen in biologischen Systemen und die Verwendung von Metallen und Metallkomplexen als Wirkstoffe oder zu diagnostischen Zwecken.<sup>27</sup> Dementsprechend fallen sowohl Chlorophylle als auch sämtliche andere Koordinationsverbindungen in diesem Kapitel in dieses Forschungsgebiet. Im Folgenden wird daher der Begriff ‚bioanorganische‘ Verbindung für metallbasierte Verbindungen, die mit biologischen Systemen wechselwirken, verwendet. Die Verbindungen selbst können somit einen organometallischen aber auch rein anorganischen Charakter haben.

## 1.2 Bioanorganische Enzyminhibitoren

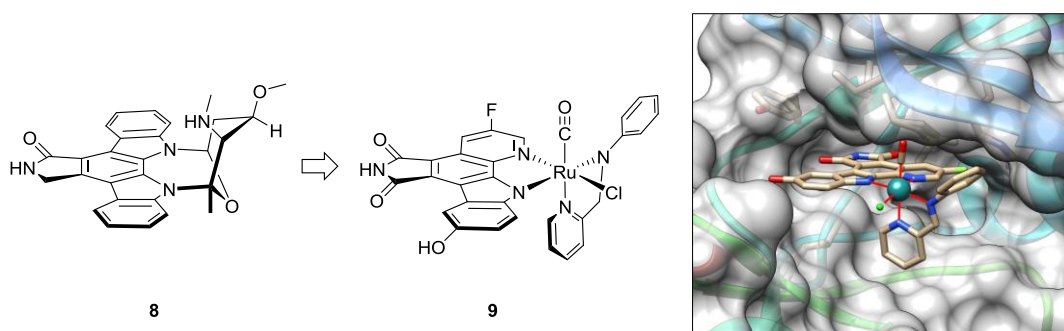
Paul Ehrlichs Begriff der *magic bullets* wird heute noch für nebenwirkungsarme Medikamente verwendet, die sowohl in der therapeutischen Wirksamkeit als auch aus kommerzieller Sicht sehr erfolgreich sind. Imatinib (*Glivec*<sup>®</sup>) ist ein organischer Tryosinkinase-Inhibitor, der in diese Kategorie fällt: Mit ihm wurde die Behandlung von chronischer myeloischer Leukämie (CML) revolutioniert und die Lebenserwartung von Patienten drastisch erhöht – Novartis erzielte mit diesem Wirkstoff Umsätze in Milliardenhöhe.<sup>28</sup> Dies ist nur ein besonders erfolgreiches Beispiel für ein Medikament, das auf der Inhibition von Enzymen basiert. Das Genom des Menschen encodiert ca. 30000 Proteine. Es wird geschätzt, dass etwa 10% davon sich durch *small molecules* beeinflussen lassen und davon wiederum die Hälfte relevant für Krankheiten ist.<sup>29</sup> Von diesen 600–1500 Proteinen sind etwa die Hälfte Enzyme, was sich in der Tatsache widerspiegelt, dass ungefähr die Hälfte aller oral verabreichten Wirkstoffe Enzyminhibitoren sind (Stand 2007, inzwischen vermutlich deutlich mehr).<sup>30-31</sup>

Angesichts des hohen Marktanteils und des wachsenden Bedarfs an hochselektiven Enzyminhibitoren entwickelten Meggers *et al.* 2002 ein Konzept für bioanorganische Kinase-Inhibitoren mit Übergangsmetallen als zentrale strukturgebende Elemente. Koordinationskomplexe unterscheiden sich in vielerlei Hinsicht von rein organischen Verbindungen. Ihre Eigenschaften und die damit verbundenen Anwendungsmöglichkeiten wurden bereits im Eingangskapitel diskutiert. Für die bioanorganischen Enzyminhibitoren im Arbeitskreis Meggers sind insbesondere die erweiterten Koordinationsmöglichkeiten und die sich daraus ergebende strukturelle Vielfalt von Bedeutung. Ein oktaedrisch koordiniertes Metallzentrum mit sechs verschiedenen monodentaten Liganden hat 30 mögliche Stereoisomere. Ein Metallzentrum mit drei verschiedenen bidentaten Chelatliganden kann immer noch bis zu 16 Stereoisomere aufweisen.<sup>32</sup> Eine entsprechende stereodifferenzierende Synthese- oder Trennmethode vorausgesetzt, ermöglicht dies den Zugang zu sehr vielen Strukturen. Abgesehen von der strukturellen Vielfalt ist so auch eine genauere Ausrichtung funktioneller Gruppen innerhalb der Enzymtasche möglich: Statt der vier Raumrichtungen des Tetraeders stehen beim Oktaeder sechs Raumrichtungen zur Verfügung. Ein weiterer Aspekt ist die durch das zentrale Übergangsmetall bedingte geringere Flexibilität als bei vergleichbaren organischen Verbindungen. Der Verlust an Rotations- und Schwingungsfreiheitsgraden bei der Fixierung eines organischen Inhibitors in der Enzymtasche wirkt sich negativ auf die



Enthalpiebilanz aus – bei starren Komplexen mit ohnehin nur wenigen Freiheitsgraden ist dieser Effekt schwächer ausgeprägt. Die wichtigste Konsequenz der geringen Flexibilität ist jedoch die höhere zu erwartende Selektivität, bedingt durch die geringere Anzahl an Konformationsisomeren als bei organischen Verbindungen.

Basierend auf diesem Konzept konnte der Arbeitskreis Meggers inzwischen mehrere hochselektive bioanorganische Kinase-Inhibitoren mit Ru(II),<sup>33-37</sup> Os(II),<sup>38</sup> Rh(III)<sup>39-40</sup> und Ir(III)<sup>34,41</sup> entwickeln. Es soll hier nur einer dieser Inhibitoren kurz vorgestellt werden. Das Design des Pyridocarbazol-Liganden des Koordinationskomplexes  $\Lambda$ -FL172 (**9**) basiert auf Staurosporin, einem wenig selektiven organischen Kinase-Inhibitor (Abbildung 5).<sup>42</sup>



**Abbildung 5** Staurosporin (**8**) und der abgeleitete PAK1-Inhibitor  $\Lambda$ -FL172 (**9**). Kristallstruktur von PAK1 mit  $\Lambda$ -FL172 in der ATP-Bindungstasche (PDB 3FXZ).<sup>43</sup>

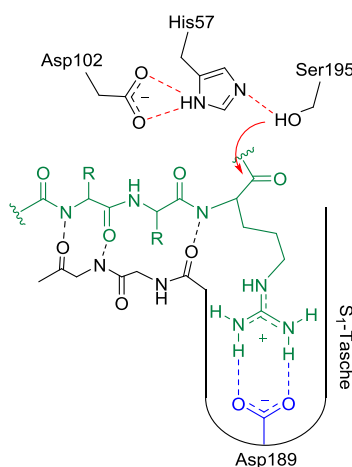
$\Lambda$ -FL172 bildet ebenso wie Adenosintriphosphat (ATP) und Staurosporin Wasserstoffbrücken zu Glu345 und Leu347 aus, ist aber durch das oktaedrische Gerüst im Gegensatz zur organischen Leitstruktur ein hochselektiver Inhibitor der Kinase PAK1 mit einem  $IC_{50}$ -Wert von 130 nM in Gegenwart von ATP (1  $\mu$ M).<sup>43</sup> Die Selektivität ist auch angesichts der Größe der Enzymfamilie und des hohen Konservierungsgrades der ATP-Bindungstasche bemerkenswert.

Übergangsmetalle als zentrale Gerüstatome für inerte Komplexe zu verwenden, ist ein sehr erfolgreicher, aber nicht der einzige Ansatz für bioanorganische Inhibition in der Forschung. Bioanorganische Inhibitoren lassen sich nach Dyson *et al.*, basierend auf der Art der Wechselwirkung mit dem Protein, in drei Klassen einteilen:<sup>44</sup> Die angesprochenen Kinase-Inhibitoren fallen in die Klasse der inerten Komplexe mit biologisch aktiven Liganden, die reversible Wechselwirkungen mit Enzymen eingehen. Das Metall muss dabei nicht das zentrale, strukturgebende Gerüst für den gesamten Inhibitor sein, sondern kann beispielsweise auch als Ferrocen eine hydrophobe Seitengruppe bilden. Grundsätzlich anders ist der Ansatz bei der zweiten Klasse, bei der das Metall direkt mit dem Protein wechselwirkt und der Ligand biologisch nicht aktiv ist. Eine Schwierigkeit ist es hier, eine hinreichend

hohe Selektivität zu erreichen: Die Wechselwirkungen zwischen freien Metallionen und Enzymen sind meist nicht spezifisch genug, so dass die mehr oder weniger gute Selektivität vor allem durch eine fein justierte Reaktivität des Metall-Komplexes erreicht wird. Die dritte Klasse entspricht der Kombination der beiden vorangegangenen Klassen, d.h. mit biologisch aktivem Liganden und biologisch aktivem Metall. Hier kann der Ligand eine bindende Wechselwirkung mit der Enzymtasche eingehen und so das biologisch aktive Metall an sein Ziel dirigieren. Einige Beispiele für verschiedene Möglichkeiten der bioanorganischen Inhibition werden in den folgenden Kapiteln bei den drei für diese Arbeit relevanten Enzymklassen aufgeführt. Eine Erweiterung der Klassifizierung nach Dyson wird in Kapitel 1.3 diskutiert.

### 1.2.1 Serinprotease-Inhibitoren

Serinproteasen sind eine Klasse von Enzymen, die Peptidbindungen hydrolytisch spalten. Der grundlegende Mechanismus unterscheidet sich innerhalb der Serinproteasen kaum und wird durch den nukleophilen Angriff der namensgebenden Aminosäure Serin auf die Amidbindung des Peptids eingeleitet (Abbildung 6).<sup>45-46</sup>

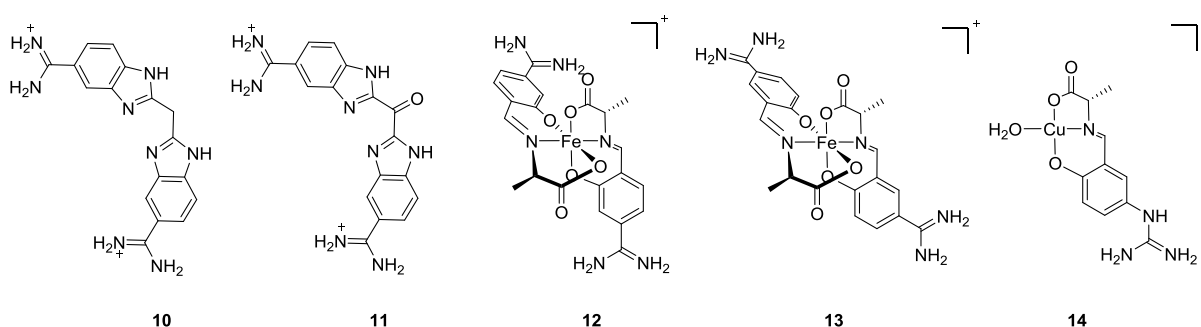


**Abbildung 6** Schematische Darstellung der Enzymtasche von Trypsin in Anlehnung an Craik *et al.*<sup>47</sup> Das gebundene Peptidsubstrat mit der Aminosäure Arginin (grün) und die Wasserstoffbrückenbindung zu Asp189 in der S1-Tasche (blau) sind deutlich zu erkennen. Die katalytische Triade aus Asp102, His57 und Ser195 aktiviert den Alkohol für den nukleophilen Angriff auf die Amidbindung (rot).

Der nukleophile Charakter von Serin wird dabei durch den basischen Charakter der benachbarten Aminosäuren Aspartat und Histidin erhöht. Die drei Aminosäuren werden auch als katalytische Triade bezeichnet.<sup>46,48-51</sup> Chymotrypsinartige Serinproteasen haben einen negativ geladenen Aspartatrest in der sonst hydrophoben S<sub>1</sub>-Enzymtasche und spalten Peptide selektiv an Positionen, die Aminosäuren mit positiv geladenen Seitenketten, wie beispielsweise Arginin oder Lysin, aufweisen. Sie sind für biologische Prozesse wie Verdauung (Trypsin), Signaltrans-

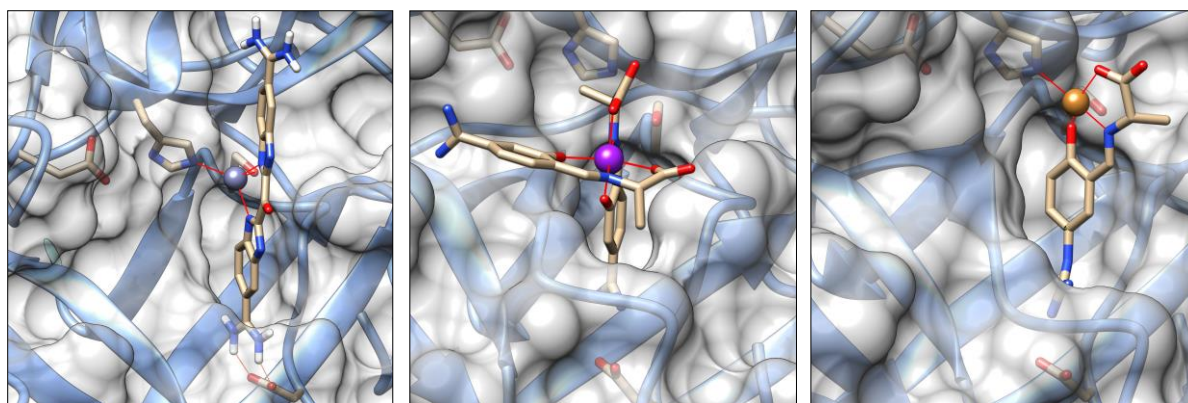
duktion, Apoptose, Blutgerinnung (Thrombin, Faktor X<sub>a</sub>) und Fibrinolyse (Plasmin, Urokinase) grundlegend.<sup>46</sup> Medizinische Anwendung finden sie bisher vor allem als Inhibitoren der Blutgerinnung.

Loewe *et al.* publizierten 1978 eine Studie, in der ein *Screening* mehrerer strukturell sehr ähnlicher Heteroaromaten bezüglich ihrer Inhibition von Trypsin durchgeführt wurde. Alle untersuchten Aromaten enthielten Amidinium-Gruppen, die in der Lage sind, an Asp189 in der S<sub>1</sub>-Enzymtasche zu binden und es wurde im Allgemeinen eine Inhibition mit *K<sub>i</sub>*-Werten im mikromolaren Bereich erhalten. Ein Derivat, Bis(5-amidin-2-benzimidazolyl)methan (**10**), wies allerdings einen *K<sub>i</sub>*-Wert von 17 nM auf und damit eine Inhibitionswirkung, die nach dem damaligen Stand der Forschung unübertroffen war.<sup>52</sup>



**Abbildung 7** Verschiedene Serinprotease-Inhibitoren: Bis(5-amidin-2-benzimidazolyl)methan **10** und Keto-Derivat **11**, Eisen(III)-Komplexe **12** und **13**, quadratisch planarer Kupfer(II)-Komplex **14**. Gegenionen wurden aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht dargestellt.

Für diese starke Hemmung von Trypsin konnte keine zufriedenstellende Erklärung gefunden werden, bis sich Stroud *et al.* 20 Jahre später erneut dem Problem annahmen. Sie konnten zeigen, dass die *K<sub>i</sub>*-Werte von **10** ebenfalls im mikromolaren Bereich liegen, wenn durch Zugabe von EDTA sichergestellt wird, dass kein freies Zink in der Lösung des Enzymassays vorhanden ist.<sup>53</sup> Nach einer Optimierung der Leitstruktur **10** erhielten sie das Keto-Derivat **11** mit einem *K<sub>i</sub>*-Wert < 1 nM in Gegenwart von Zink (Zn<sup>2+</sup>-Konzentration > 100 nM) und einem um den Faktor 19000 höheren *K<sub>i</sub>*-Wert in Abwesenheit von Zink. Die Kristallstruktur verdeutlicht die Rolle von Zink und warum es sich eher um eine bioanorganische Inhibition handelt (Abbildung 8, links). Das Keto-Derivat **11** bindet zwar wie erwartet an Asp189 in der S<sub>1</sub>-Tasche, koordiniert aber auch an Zink, welches wiederum an His57 und Ser195 der katalytischen Triade bindet.<sup>53-54</sup> Damit sind sowohl der Ligand als auch das Metall biologisch aktiv. Die Rekrutierung von im Zytoplasma vorkommendem Zink ist eine elegante Lösung für das Problem der Toxizität der sonst in bioanorganischen Inhibitoren enthaltenen Übergangsmetalle. Allerdings steht der Nachweis, dass dies auch *in vivo* funktioniert, noch aus. Erste Assays mit einem dem Zytoplasma ähnlichen Medium sind erfolgversprechend.<sup>55</sup>



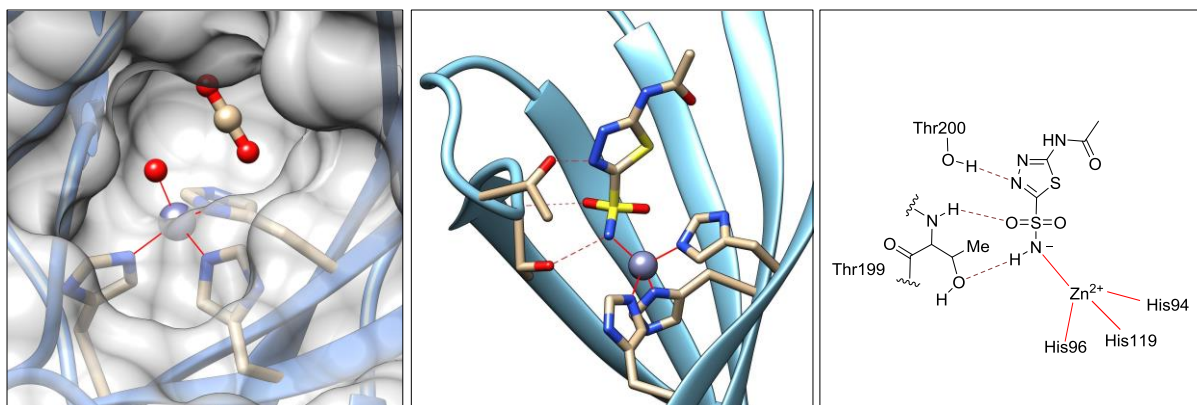
**Abbildung 8** Kristallstruktur verschiedener Inhibitoren in der Enzymtasche von Trypsin. Aminosäuren der katalytischen Triade und Asp189 in der  $S_1$ -Tasche sind dargestellt. Links: Keto-Derivat **11** bindet an Asp189 (Wasserstoffbrücken hervorgehoben) während Zink an Hist57 und Ser195 koordiniert (PDB 1C2E),<sup>53</sup> Mitte: Oktaedrisch koordinierter Eisen(III)-Komplex **12** (PDB 1G3C),<sup>56</sup> Rechts: Verzerrt quadratisch-planar koordinierter Kupfer(II)-Komplex **14** mit Bindung an His57 (PDB 3AAS).<sup>57</sup>

Dem Eisen(III)-Komplex **12** liegt dagegen ein ähnliches Konzept wie den Kinase-Inhibitoren zugrunde: Ein bioaktiver Ligand sorgt für die Affinität und ein zentrales Übergangsmetall ist strukturgebend. Es gibt vermutlich keine direkten Wechselwirkungen zwischen dem Metall und der katalytischen Triade. Die Bindung in der  $S_1$ -Enzymtasche erfolgt wieder über das Amidin (Abbildung 8, Mitte) und der  $K_i$ -Wert liegt bei  $1.6 \mu\text{M}$ .<sup>58</sup> Im Gegensatz zu den Kinase-Inhibitoren ist Komplex **12** allerdings weniger stabil. Der strukturell sehr ähnliche Komplex **13** zerfällt bei der Proteinkristallisation, so dass sich in der Kristallstruktur ein Ligand koordiniert an Magnesium in der Enzymtasche findet.<sup>56</sup> Spätere Untersuchungen haben gezeigt, dass Thrombin deutlich besser inhibiert werden kann, wenn Phenylalanin statt Alanin bei der Synthese des Iminliganden verwendet wird. So konnte für Thrombin ein  $K_i$ -Wert von  $180 \text{ nM}$  erreicht werden – auch hier stellt sich allerdings die Frage, ob der Komplex oder ein Komplexfragment für die Inhibition sorgt (Kristallstrukturen liegen nicht vor).<sup>59</sup> Mit demselben Liganden konnte auch ein Kupfer(II)-Komplex gewonnen werden. Dieser ist quadratisch-planar koordiniert und bindet einen Liganden, während die verbleibende Koordinationsstelle mit Wasser oder dem Protein wechselwirkt.<sup>56</sup> Da die Wechselwirkungen mit dem Protein nicht optimal sind, wurde versucht, statt der Amidin-Funktion eine Guanidin-Funktion zu verwenden, um insgesamt einen flexibleren Liganden zu erhalten (Verbindung **14**). Dies verschlechterte den  $\text{IC}_{50}$ -Wert allerdings nochmals und die Kristallstruktur (Abbildung 8, rechts) verdeutlicht die Ursache: Kupfer wechselwirkt mit His57, aber es gelingt der Guanidin-Gruppe nicht, eine optimale Position für die Bildung von Wasserstoffbrücken zu Asp189 in der  $S_1$ -Tasche einzunehmen.<sup>57</sup> Während diese Ansätze mit Kupfer(II)- und Eisen(III)-Komplexen grundsätzlich interessant sind, ist es fraglich, ob solche Komplexe stabil genug sind, um die gewünschte Wirkung in lebenden Organismen zu erzielen.

### 1.2.2 Carboanhydrase-Inhibitoren

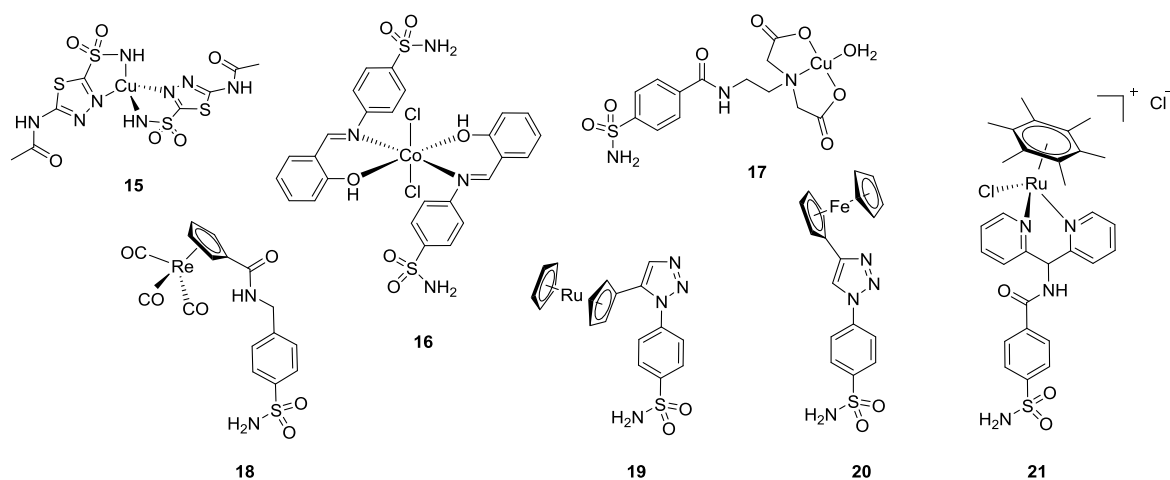
Carboanhydrasen (CA) katalysieren sowohl die Hydrolyse von Kohlenstoffdioxid als auch die Rückreaktion, d.h. die Dehydratisierung von Hydrogencarbonat. Der Mechanismus ist gut erforscht:<sup>60-63</sup> Kohlenstoffdioxid diffundiert in eine hydrophobe Seitentasche des Enzyms und wird nukleophil durch ein Hydroxid-Ion angegriffen, welches zuvor an ein 3 Å entferntes Zink-Ion gebunden war (Abbildung 9, links). Das entstandene Hydrogencarbonat wird diffusionskontrolliert durch Wasser ersetzt, welches wieder an das Zink-Ion koordiniert. Der geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist die Deprotonierung des Wassers, so dass wieder die aktive Form des Enzyms erhalten wird. Durch die Katalyse dieser an sich einfachen anorganischen Reaktion sind Carboanhydrasen essentiell für eine Vielzahl von physiologischen Prozessen, wie zum Beispiel der Atmung oder der pH-Regulierung. Insgesamt wurden 14 Isoformen bei höheren Wirbeltieren nachgewiesen; aber auch bei Pflanzen sind weitere Isoformen bekannt, beispielsweise zur Speicherung von Kohlenstoffdioxid.<sup>63</sup> Mehrere dieser Isoformen sind Ziele der Wirkstoffforschung. Aus pathophysiologischer Sicht interessant sind vor allem Carboanhydrase IX und Carboanhydrase XII, die extrazellulär vorkommen. Sie unterstützen das Wachstum von Tumoren, indem sie den pH-Wert in der unmittelbaren Umgebung von Tumorgewebe erhöhen. *In vivo* Experimente mit auf Mäusen transplantierten Tumorzellen zeigten eine Reduktion des Tumolvolumens um 85 % bei der Inhibition von Carboanhydrase IX und Carboanhydrase XII.<sup>63-64</sup> Während bei Trypsin der Bindungsmodus der Substrate und der Inhibitoren oft sehr ähnlich ist, ist dies bei Carboanhydrasen nicht der Fall.<sup>65-66</sup> Die Inhibition erfolgt in der überwiegenden Mehrheit der Fälle durch (deprotonierte) Sulfonamide. Acetazolamid, ein einfaches Sulfonamid, ist ein nanomolarer Inhibitor verschiedener Carboanhydrasen und wird schon länger zur Senkung des Augeninnendrucks durch eine reduzierte Kammerwasserproduktion eingesetzt. Es ist bekannt, dass dies mit einer Inhibition der Carboanhydrase II einhergeht, doch die genaue Wirkungsweise ist noch nicht vollständig geklärt.<sup>67</sup> Carboanhydrase II ist die am besten untersuchte Carboanhydrase und wird auch am häufigsten zur Co-Kristallisation verwendet. Eine schematische Darstellung der Bindung des Inhibitors und die Kristallstruktur sind in Abbildung 9 wiedergegeben. Der Stickstoff des Sulfonamids bindet an Zink, während das Proton und ein Sauerstoff Wasserstoffbrücken zu Thr199 ausbilden. Acetazolamid selbst bildet noch eine zusätzliche Wasserstoffbrücke zwischen dem Thiadiazol-Ring und Thr200.<sup>62</sup> Der Bindungsmodus von Zink lässt sich ebenfalls der Kristallstruktur entnehmen: Es wird durch drei Histidine koordiniert, wobei die verbleibende Koordinationsstelle des Tetraeders durch Wasser bzw. den Inhibitor besetzt wird.<sup>68-69</sup>





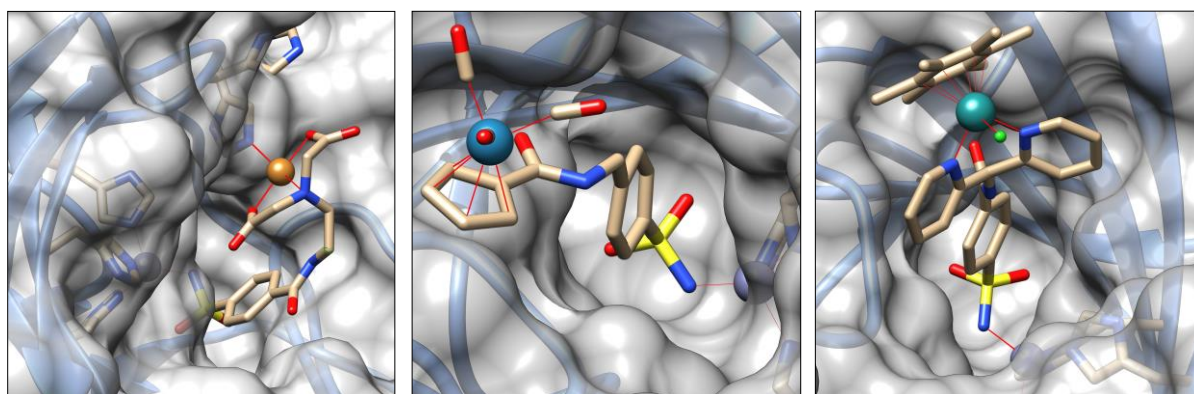
**Abbildung 9** Links: Kristallstruktur von Carboanhydrase II mit Kohlendioxid in der hydrophoben Seitentasche und mit tetraedrisch koordiniertem Zink (PDB 3D92),<sup>70</sup> Mitte: Acetazolamid in der Enzymtasche von Carboanhydrase II (PDB 3HS4),<sup>71</sup> Rechts: Schematische Darstellung von Acetazolamid in der Enzymtasche.

Es gibt eine Vielzahl an bioanorganischen Inhibitoren der Carboanhydrasen und einige basieren auf Acetazolamid, dessen Wirkung mit Metallen um das 10- bis 100-fache verstärkt werden kann. Acetazolamid koordiniert als monoanionischer Ligand in einem Metallkomplex (z.B. Kupfer(II)-Komplex **15** in Abbildung 10), der inhibierend wirkt, indem der Komplex zerfällt und Acetazolamid in der Enzymtasche bindet, während das Metall an Histidin im Eingangsbereich der Enzymtasche koordiniert.<sup>72</sup> Mit Hauptgruppenmetallen, Übergangsmetallen und Lanthanoiden<sup>73</sup> eignen sich eine Vielzahl von Metallen für diesen dualen Wirkmechanismus. Zudem wurde anstelle von Acetazolamid auch schon Methazolamid und Ethazolamid verwendet.<sup>63</sup> Dem Iminkomplex **16** liegt dasselbe Konzept zugrunde und auch hier zerfällt der Komplex, so dass das freiwerdende Metall an Histidin koordiniert.<sup>74</sup> Während die  $IC_{50}$ -Werte bis in den picomolaren Bereich reichen, ist es bedingt durch den Wirkmechanismus schwierig, eine hohe Selektivität zu erreichen. Versuche, den Augeninnendruck mit solchen Inhibitoren zu reduzieren, waren in ersten Tierversuchen an Hasen erfolgreich.<sup>75-76</sup>



**Abbildung 10** Auswahl an bioanorganischen Carboanhydrase-Inhibitoren.

Srivastava *et al.* entwickelten ebenfalls Inhibitoren, die auf der Adressierung von Histidin im Eingangsbereich der Enzymtasche basieren.<sup>77-79</sup> Die Gruppe argumentiert, dass der Raum innerhalb der Enzymtasche klein ist und nur begrenzte Möglichkeiten der Strukturvariation bietet – ähnlich begründen Meggers *et al.*, warum die erweiterten Koordinationsmöglichkeiten der Übergangsmetalle nicht ungenutzt gelassen werden sollten. Die Inhibitoren von Srivastava *et al.* erhöhen nicht nur über Wechselwirkungen mit der Enzymtasche selbst die Affinität, sondern binden auch über lange flexible Linker an Histidin-Gruppen außerhalb der Enzymtasche.<sup>77</sup> Eine systematische Optimierung der Länge des Linkers lieferte den Kupfer(II)-Komplex **17**, dessen Aqua-Ligand in der Enzymtasche durch His64 ausgetauscht wird (Abbildung 11, links).<sup>79</sup> Die Sulfonamid-Gruppe bindet an Zink und die Selektivität soll über die Geometrie des organischen Grundkörpers in der Enzymtasche und die Länge des Linkers hergestellt werden. Der Linker von Kupfer(II)-Komplex **17** ist relativ kurz und reicht noch nicht weit aus der unmittelbaren Umgebung der Enzymtasche, aber es konnten auch schon sehr viel längere Linker eingesetzt werden.<sup>79-81</sup> Verglichen mit Benzolsulfonamid inhibiert der Kupfer(II)-Komplex **17** Carboanhydrase I und Carboanhydrase II um den Faktor 33 bzw. 23 stärker (vgl. Tabelle 1).<sup>79</sup> Die beiden pseudo-tetraedrischen „Pianostuhl“-Komplexe **18** und **21**, die keine direkten Wechselwirkungen zwischen Metall und Protein aufweisen, sind in Abbildung 11 wiedergegeben.<sup>82-83</sup> Im Gegensatz zu den zuvor besprochenen Komplexen sind sie relativ inert. Beide inhibieren Carboanhydrasen mit nanomolaren IC<sub>50</sub>-Werten.



**Abbildung 11** Kristallstruktur verschiedener Inhibitoren in der Enzymtasche von Carboanhydrase II. Links: Kupfer(II)-Komplex **17** (PDB 2FOV),<sup>79</sup> Mitte: Rhenium(I)-Komplex **18** (PDB 3RJ7),<sup>82</sup> Rechts: Ruthenium(II)-Komplex **21** (PDB 3PYK).<sup>83</sup>

In Tabelle 1 sind die  $K_i$ -Werte einiger Carboanhydrase-Inhibitoren wiedergegeben und die gute Selektivität des Rhenium(I)-Komplexes **18** für Carboanhydrase II im Vergleich zu Carboanhydrase I verdeutlicht. Das entsprechende Technetium-99m-Derivat ist ebenfalls bekannt und zielt auf eine diagnostische Anwendung ab.

	<b>16</b>	<b>17</b>	<b>18</b>	<b>19</b>	<b>20</b>	<b>21</b>
$K_i$ -Wert (CAI)	330 nM	120 nM	2775 nM	9 nM	3900 nM	
$K_i$ -Wert (CAII)	24 nM	28 nM	25 nM	12 nM	80 nM	329 nM
$K_i$ -Wert (CAIX)			7 nM	64 nM	85 nM	

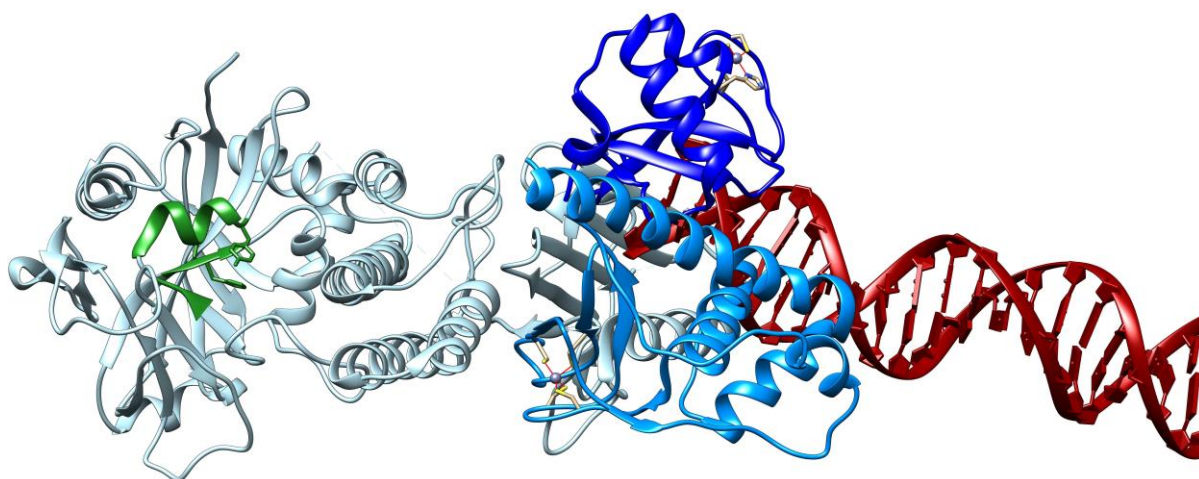
**Tabelle 1**  $K_i$ -Werte der Carboanhydrase-Inhibitoren **16-21**.<sup>74,79,82-84</sup>

Funktionelle Gruppen der organischen Chemie werden oft durch organometallische Fragmente ersetzt, um Wirkstoffresistenzen zu überwinden.<sup>85</sup> Dementsprechend wurden bei den Komplexen **19** und **20** statt Phenyleinheiten Ruthenocene bzw. Ferrocene verwendet – allerdings in diesem Fall mit dem Ziel, die Selektivität zu erhöhen.<sup>84,86-88</sup> Bemerkenswert ist, dass das zu Ferrocen **20** strukturell analoge Ruthenocen (nicht dargestellt) einen  $K_i$ -Wert von 44 nM für Carboanhydrase I aufweist, was einer um fast zwei Größenordnungen höheren Inhibition entspricht.<sup>84</sup> Die Ursache ist bisher noch nicht geklärt, aber das Redoxverhalten der Metallocene könnte einen Erklärungsansatz bieten.<sup>89</sup>

### 1.2.3 Poly(ADP-ribose)-Polymerase-Inhibitoren

Poly(ADP-ribose)-Polymerase 1 (PARP1) ist ein Enzym, das viele Zellprozesse reguliert. Aus medizinischer Sicht ist vor allem die Mitwirkung bei der DNA-Reparatur, der Zellnekrose und bei der Transkription von entzündungsunterstützenden Genen von Interesse.<sup>90</sup> Es gibt noch weitere Mitglieder der Enzymfamilie – sie spielen teilweise auch eine Rolle in der DNA-Reparatur (PARP2)<sup>91</sup> und oft ist ihre Funktion noch nicht geklärt.<sup>92</sup> PARP1 kann in drei Hauptregionen eingeteilt werden: eine N-terminale Region mit zwei Zinkfingern, eine C-terminale Region mit der katalytisch aktiven Enzymtasche und einen vergleichsweise kleinen Bereich, in dem Auto-Poly(ADP-ribosyl)ierung stattfindet. Die Reparatur erfolgt, indem PARP1 über die Zinkfinger an beschädigte DNA bindet (vgl. Abbildung 12) während die katalytisch aktive Enzymtasche Nicotinamidadenindinukleotid ( $\text{NAD}^+$ ) zu Nicotinamid und ADP-Ribose umsetzt. Die katalytische Spaltung wird fortgesetzt, bis ein verzweigtes Polymer aus bis zu 200 ADP-Ribose-Einheiten entsteht.<sup>93</sup> Das Polymer hat *in vivo* eine sehr kurze Halbwertszeit ( $< 1$  min) und dient vor allem als Anker für andere DNA-Reparaturproteine.<sup>94</sup> Kurz darauf löst sich das Enzym vom Doppelstrang aufgrund der Wirkung des schwachen Inhibitors Nicotinamid und auch durch die Auto-Poly(ADP-ribosyl)ierung des Enzyms selbst. Da die Polymerisation große Mengen an  $\text{NAD}^+$  verbraucht, kann dies bei größeren DNA-Schäden zum Zelltod durch Nekrose aufgrund des Energiemangels führen.<sup>90</sup>

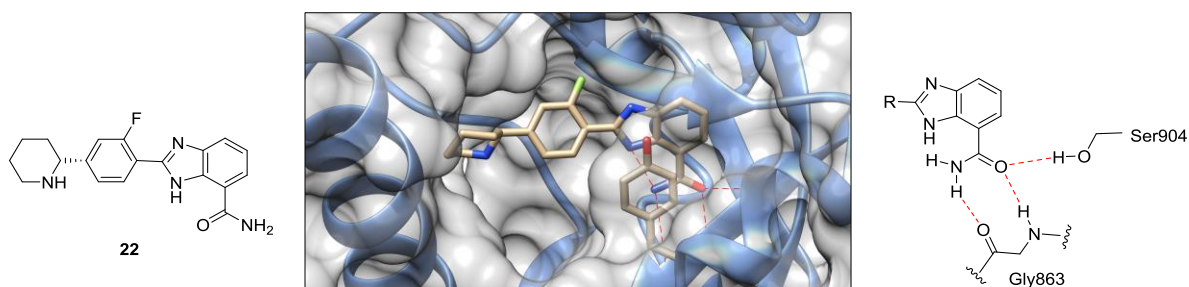




**Abbildung 12** Kristallstruktur von PARP1 an einem DNA-Doppelstrangbruch (PDB 4DQY).<sup>95</sup> Die katalytisch aktive Enzymtasche ist grün hervorgehoben. Die beiden Zinkfinger (blau) binden an den DNA-Doppelstrang (rot). Der Abstand zwischen dem katalytisch aktiven Zentrum (grün) und dem DNA-Doppelstrang beträgt ca. 45 Å. Die Zinkatome werden durch Cysteine und ein Histidin tetraedrisch koordiniert.<sup>95</sup>

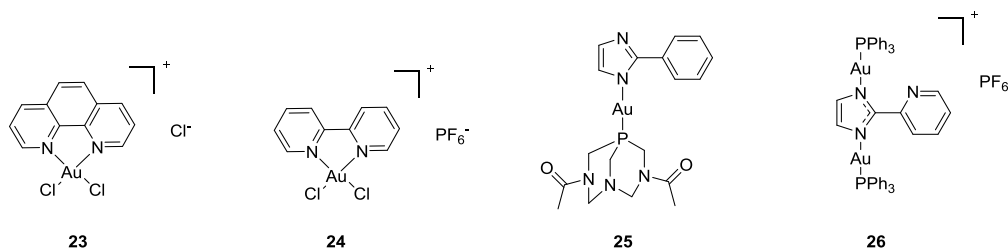
Aus medizinischer Sicht kann die Inhibition von PARP1 die Zytotoxizität von DNA-schädigenden Chemotherapeutika oder der Strahlentherapie verstärken.<sup>96</sup> Ein weiteres Anwendungsgebiet ist die Reduzierung von Nekrose bei bestimmten Krankheitsbildern.<sup>97</sup> Besondere Aufmerksamkeit hat die Therapie von Brustkrebs, der durch Mutationen im BRCA1- oder BRCA2-Gen ausgelöst wurde, erfahren.<sup>98</sup> Bei Menschen mit dieser Genmutation funktioniert die Reparatur von Doppelstrangbrüchen durch homologe Rekombination nicht, was mit einem erhöhten Krebsrisiko einhergeht. Tumorzellen mit diesem Gendefekt sind gegenüber PARP1-Inhibitoren sensibilisiert: Die Inhibition verhindert die Reparatur von Einzelstrangbrüchen, welche in der Folge zu Doppelstrangbrüchen führen, die aufgrund des Gendefekts nicht repariert werden können. Dies führt in kurzer Zeit zum Zelltod. Aus medizinischer Sicht attraktiv ist hierbei, dass auf eine Begleittherapie mit Cisplatin oder eine Strahlentherapie verzichtet werden könnte. Während *in vitro* Tests bestätigen, dass Tumorzellen mit der besagten Genmutation eine stark erhöhte Sensitivität für die Inhibition von PARP1 aufweisen,<sup>99-100</sup> ist es noch unklar, ob die Inhibition *in vivo* die postulierte Wirkung haben wird. Aktuell werden dazu klinische Studien in Phase II mit dem PARP-1-Inhibitor *Rucaparib*<sup>®</sup> durchgeführt.<sup>101-103</sup> Gefragt sind in diesem Zusammenhang hochselektive und potente PARP1-Inhibitoren. Sie stellen aufgrund des hohen Konservierungsgrades der Enzymtasche innerhalb der mindestens 18 Mitglieder der Poly(ADP-ribose)-Polymerasen eine bisher ungelöste Herausforderung dar.<sup>104</sup>

Um die Bindungseigenschaften des Inhibitors zu untersuchen wird meist nur der Teilbereich des Enzyms mit der Enzymtasche kristallisiert. Auf diese Weise wurde auch die Struktur des Inhibitors **22** in der Enzymtasche von PARP1 gewonnen, welcher über die Amidfunktion Wasserstoffbrücken zu Ser904 und Gly863 ausbildet (Abbildung 13). Neben solchen Amiden können auch Lactame als Inhibitoren verwendet werden.<sup>105</sup>



**Abbildung 13** Links: Struktur des PARP1-Inhibitors **22**, Mitte: Kristallstruktur des Inhibitors **22** in der Enzymtasche von PARP1 (PDB 3L3M),<sup>105</sup> Rechts: Schematische Darstellung des Wasserstoffbrückennetzwerks zwischen Amidfunktion und PARP1.

In der Literatur konnten keine Beispiele für bioanorganische Inhibitoren gefunden werden, die über eine Amidfunktion in der aktiven Enzymtasche binden. Die bisher in der Literatur beschriebenen Beispiele basieren auf reaktiven Metallkomplexen. Schon sehr früh wurde festgestellt, dass Übergangsmetalle wie Cu(II), Zn(II), Hg(II) und Cd(II) eine inhibierende Wirkung auf PARP1 haben.<sup>106-107</sup> Die krebserregende Wirkung von Natriumarsenit wird unter anderem durch die oxidative Schädigung von DNA erklärt.<sup>108</sup> Außerdem hat es ebenso wie seine Metaboliten schon bei nanomolaren Konzentrationen eine inhibierende Wirkung auf die Poly(ADP-ribosyl)ierung. Ein Erklärungsansatz ist die Hemmung der Enzymaktivität von PARP1, indem Arsen Zink in den Zinkfingern ersetzt, so dass keine Anbindung an die DNA erfolgt.<sup>109-111</sup> Therapeutisch nutzbar ist dieser Effekt mit hochgiftigen Arsenverbindungen nicht, aber Casini *et al.* untersuchten mehrere weniger giftige Metallkomplexe und konnten feststellen, dass diese teilweise hocheffiziente PARP1-Inhibitoren sind. Zu den untersuchten Verbindungen gehörten neben Cisplatin (**5**) und NAMI-A (**6**) auch diverse Goldkomplexe (vgl. Abbildung 14).<sup>112-113</sup>



**Abbildung 14** Von Casini *et al.* untersuchte Goldkomplexe.

Die IC<sub>50</sub>-Werte der Inhibition von PARP1 für Cisplatin und NAMI-A liegen bei 12.3 µM bzw. 18.9 µM. Die Goldkomplexe **23** und **24** weisen sogar IC<sub>50</sub>-Werte von 6.9 nM bzw. 7.7 nM auf. Es wird auch hier vermutet, dass das Metall das Zink in den Zinkfingern ersetzt und die Enzymaktivität dadurch herabgesetzt wird. Casini *et al.* haben massenspektroskopische Experimente mit PARP1 durchgeführt, um den postulierten Mechanismus zu stützen. Dabei konnte abhängig von der eingesetzten Koordinationsverbindung **6**, **7**, **23** oder **24** ein Austausch von Zn(II) gegen Pt(II), Ru(II) oder Au(III) festgestellt werden.<sup>112</sup> Bei den Gold(III)-Komplexen konnten die ermittelten

Massen zum Teil auch auf Addukte der Proteine mit Au(I) zurückgeführt werden, so dass von einer *in situ* Reduktion des Metalls auszugehen ist. Bei der Verwendung von NAMI-A (**7**) konnte, neben Ruthenium, meist auch das Imidazol im Protein-Metall-Addukt nachgewiesen werden. Der Substitutionsgrad von Zink gegen die jeweiligen Metalle konnte über die Intensität der Signale abgeschätzt werden und korrelierte sehr gut mit den zuvor erhaltenen IC<sub>50</sub>-Werten, so dass ein hoher Substitutionsgrad mit einer sehr guten Inhibition einherging.<sup>112</sup>

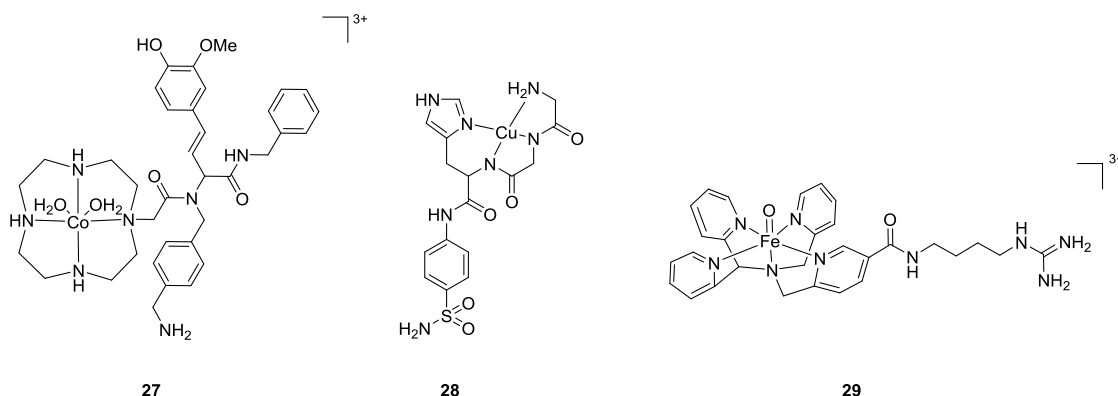
In nachfolgenden Arbeiten wurde auch die Zytotoxizität einiger Gold(I)-Komplexe an Krebs-Zelllinien untersucht. Hierbei zeigt der Gold(I)-Komplex **25** nur eine geringe Zytotoxizität, während der Gold(I)-Komplex **26** eine ähnlich hohe Zytotoxizität wie Cisplatin aufwies. Bemerkenswert war, dass jene Ziellinien die eine Resistenz gegen Cisplatin aufwiesen, keine entsprechende Resistenz für den Gold(I)-Komplex **26** zeigten.<sup>113</sup> Es ist noch nicht eindeutig geklärt, inwieweit sich diese Cytotoxizitäten auf eine Inhibition von PARP1 zurückführen lassen: Verbindung **25** inhibiert PARP1 im Assay mit Zellextrakt nicht, während Verbindung **26** die Aktivität von PARP1 unter analogen Bedingungen herabsetzt. Dies entspricht auch den Ergebnissen der Zytotoxizität. Wird der Assay allerdings im Zellextrakt von gegen Cisplatin resistenten Zelllinien durchgeführt, setzt Verbindung **26** die Aktivität von PARP1 nicht mehr herab, obwohl die Verbindung eine hohe Zytotoxizität aufweist. Es liegt daher die Vermutung nahe, dass PARP1 zumindest nicht das einzige Zielprotein der Verbindung **26** ist.<sup>113</sup>

## 1.3 Bioanorganische Enzyminhibitoren mit katalytischer Wirkungsweise

Wie schon in Kapitel 1.2 erläutert, schlägt P. Dyson vor, bioanorganische Inhibitoren je nach Art der chemischen Wechselwirkung zu klassifizieren.<sup>44</sup> Mit den sich ergebenden drei Kategorien wird auch die überwiegende Mehrheit der bioanorganischen Inhibitoren erfasst, allerdings gibt es einige bioanorganische Inhibitoren, die einen grundsätzlich anderen Wirkmechanismus haben. Eine vollständige Klassifizierung bioanorganischer Inhibitoren muss daher auch Metallkomplexe berücksichtigen, die über die Katalyse einer enzymeschädigenden Reaktion inhibierend wirken. Bindende Wechselwirkungen zwischen Ligand und Enzym können die Selektivität dabei erhöhen, sind aber nicht ausschlaggebend für die Inhibition selbst. Merkmale der katalytischen Inhibition sind ihre Zeitabhängigkeit und der Umstand, dass der Inhibitor nicht in stöchiometrischer Menge vorliegen muss. Da die Enzymaktivität durch eine im Regelfall irreversible Reaktion herabgesetzt wird, kann ein Inhibitor theoretisch auch mehrere aktive Zentren in Folge inhibieren. Die Inhibitionsrate wird vor allem durch die katalytische Aktivität des Inhibitors und seine Affinität zum Enzym bestimmt. Aufgrund der Zeitabhängigkeit der Inhibition wird in Publikationen oft auf die Bestimmung von  $IC_{50}$ -Werten verzichtet und stattdessen die Dauer bis zur vollständigen Inhibition des Enzyms angegeben. Eine aktuelle Zusammenfassung des Forschungsstands zur katalytischen Deaktivierung von Proteinen mit bioanorganischen Wirkstoffen wurde von J. Prakash und J. Kodanko publiziert.<sup>114</sup>

### 1.3.1 Katalyse ohne Lichteinfluss

Ein Beispiel für die katalytische Inhibition ist die selektive Hydrolyse der Peptidbindungen von Peptid-Deformylase (PDF) durch den Cobalt(III)-Komplex **27**. Der Komplex wurde durch ein *Screening* mit 15000 Verbindungen erhalten und hydrolysiert nach 72 Stunden ca. 50% des Enzyms (0.2 eq Komplex **27**). Molekulare Modellierungen zeigen, dass Komplex **27** vermutlich nicht in der Enzymtasche selbst, sondern an helikale Strukturen oberhalb der Enzymtasche bindet und dadurch selektiv mit PDF reagiert.<sup>115</sup> Ein weiteres Beispiel ist der Inhibitor von Carboanhydrase I **28**. Sein  $K_i$ -Wert beträgt 5  $\mu\text{M}$  und er bindet über das Sulfonamid in der Enzymtasche. Wenn der Inhibitor bei dieser Konzentration drei Stunden unter oxidativen Bedingungen inkubiert wird, kann keine Enzymaktivität mehr nachgewiesen werden. Cowan *et al.* konnten durch eine enzymatische Verdauung von Carboanhydrase I und nachfolgenden massenspektroskopischen Experimenten nachweisen, dass dies auf die Oxidation der Histidin-Reste im Eingangsbereich der Enzymtasche zurückzuführen ist (5–20 Å Umgebung). Die drei an Zink koordinierenden Histidine werden erwartungsgemäß nicht oxidiert.<sup>116</sup>

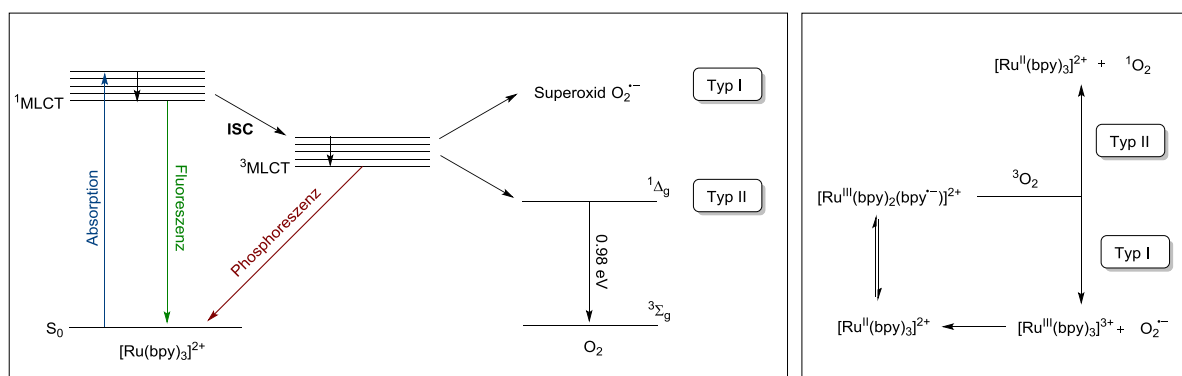


**Abbildung 15** Bioanorganische Inhibitoren von Peptid-Deformylase, Carboanhydrase I und Trypsin mit katalytischem Wirkmechanismus.

Als letztes Beispiel sei der Trypsin-Inhibitor **29** genannt. Der Eisen(IV)-Komplex bindet über die Amidinium-Funktion an Asp189 in der  $S_1$ -Tasche von Trypsin. Kodanko *et al.* gehen davon aus, dass keine reaktive Sauerstoffspezies (siehe Kapitel 1.3.2) erzeugt wird, sondern dass das Metall selbst oxidierend wirkt. Der  $IC_{50}$ -Wert für Trypsin liegt bei  $54\ \mu\text{M}$  und für Chymotrypsin bei  $26\ \mu\text{M}$ . Die bessere Inhibition von Chymotrypsin ist erstaunlich, da es dem Trypsin zwar strukturell ähnlich ist, aber kein Asp189 in der  $S_1$ -Tasche hat, welches an die Amidinium-Funktion binden könnte. Die Regeneration des Katalysators durch Zugabe von Wasserstoffperoxid wurde ebenfalls untersucht. Massenspektroskopische Experimente bestätigen den Verdacht, dass die Oxidation von Aminosäuren bei der Inhibition eine Rolle spielt.<sup>117</sup>

### 1.3.2 Photochemische Katalyse

Die *Chromophore-Assisted Light Inactivation* (CALI) wird in der photodynamischen Therapie (PDT) angewendet. Dabei wird ein organischer oder bioanorganischer Photosensibilisator eingesetzt, der bei der Bestrahlung mit Licht eine reaktive Sauerstoffspezies freisetzt, die Aminosäuren oder Nukleotide schädigt (Oxidation und ggf. Folgereaktionen). Durch eine Anreicherung des Photosensibilisators im zu schädigenden Gewebe und durch die gezielte Belichtung kann eine sehr hohe örtliche und zeitliche Auflösung erreicht werden, so dass sich die PDT zur schonenden Bekämpfung von Tumoren anbietet.<sup>118</sup> Tris(bipyridin)ruthenium(II)-Derivate eignen sich aufgrund ihrer photochemischen Eigenschaften in besonderem Maße als bioanorganische Photosensibilisatoren. Ihre grundlegende Funktionsweise soll im Folgenden am Beispiel von  $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$  diskutiert werden.<sup>119-120</sup>



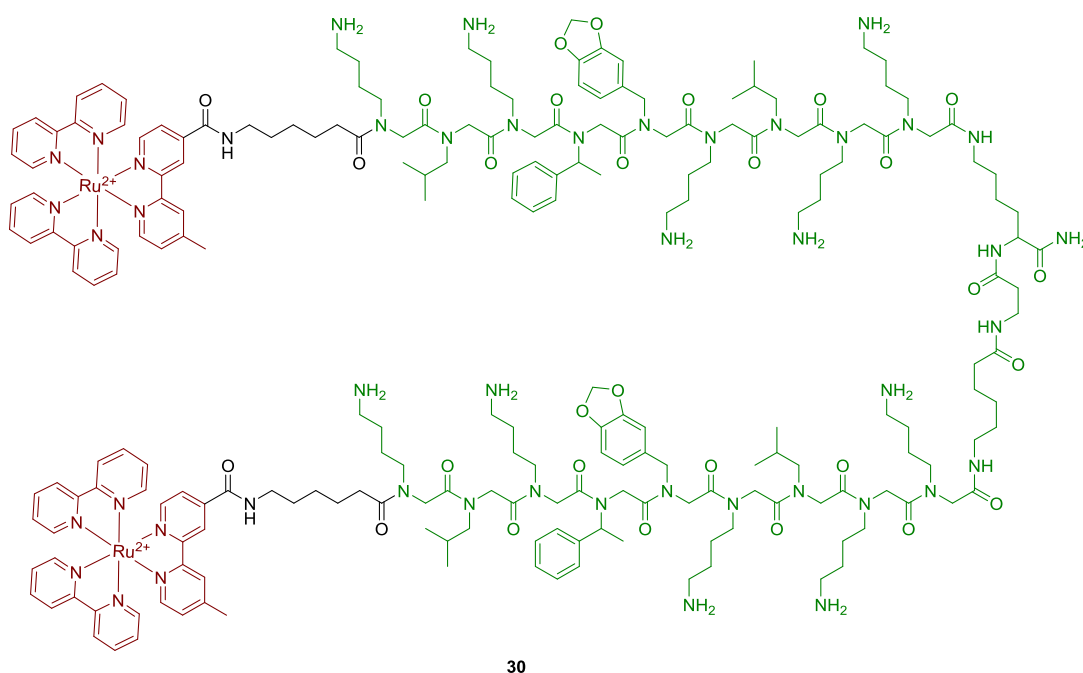
**Abbildung 16** Links: Jablonski-Diagramm der Erzeugung von Singulett-Sauerstoff mit  $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$  als Photosensibilisator, Rechts: Reaktionsschema desselben Prozesses.

Die Erzeugung der reaktiven Sauerstoffspezies wird durch die Absorption eines Photons ( $\lambda > 400 \text{ nm}$ ) durch  $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$  eingeleitet. Das Jablonski-Diagramm der Erzeugung von Singulett-Sauerstoff ist in Abbildung 16 wiedergegeben. Der Komplex in diesem Fall hat eine *low spin*-Konfiguration, wobei die  $t_{2g}$ -Orbitale vollständig mit sechs Elektronen besetzt sind. Eines dieser Elektronen wird bei der Absorption in ein antibindendes Orbital des Liganden angeregt (*metal-to-ligand charge-transfer*, MLCT).  $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$  hat noch weitere Absorptionsmöglichkeiten, aber Ligand-Ligand-Übergänge werden erst bei Wellenlängen  $< 350 \text{ nm}$  angeregt und metallzentrierte Übergänge sind schwächer ausgeprägt. Aufgrund der Spinerhaltung hat auch der angeregte Zustand ( $^1\text{MLCT}$ ) eine Singulett-Konfiguration. Er geht über mehrere interne Relaxationsschritte und das *Inter System Crossing* (ISC) mit hoher Quantenausbeute in einen Triplett Grundzustand ( $^3\text{MLCT}$ ) über. Das ISC ist ein spinverbotener Übergang, der durch die starke Spin-Bahn-Kopplung bei Atomen mit hohen Kernladungszahlen ermöglicht wird. Die bei der Relaxation frei werdende Energie wird in Form von Wärme abgegeben – Gegenstand der

Forschung ist noch, ob die Energieabgabe direkt an Lösungsmittelmoleküle oder über molekülinterne Schwingungen erfolgt.<sup>121-122</sup> In jedem Fall ist der Zeitraum bis zum Erreichen des <sup>3</sup>MLCT-Grundzustands mit < 300 fs sehr kurz, während der <sup>3</sup>MLCT-Grundzustand selbst eine vergleichsweise lange Halbwertszeit von 600 ns hat (für [Ru(bpy)<sub>3</sub>]<sup>2+</sup> bei Raumtemperatur).<sup>123-124</sup> Der angeregte Zustand kann auch als die Reduktion eines bpy-Liganden durch das Zentralatom aufgefasst werden, wobei eine Delokalisation der Ladung über alle Liganden inzwischen ausgeschlossen wird.<sup>125-126</sup> Die lange Lebensdauer des <sup>3</sup>MLCT-Grundzustands bietet genug Zeit für Kollisionen zwischen verschiedenen Teilchen, wobei [Ru(bpy)<sub>3</sub>]<sup>2+</sup> Energie übertragen, Elektronen aufnehmen oder Elektronen abgeben kann (Anwendung als Redoxkatalysator<sup>127</sup>). Auch ohne Kollision kann Energie z.B. in Form von Phosphoreszenz abgegeben werden.<sup>120</sup> Beim Quenchen des angeregten Zustands von [Ru(bpy)<sub>3</sub>]<sup>2+</sup> durch Triplett-Sauerstoff wird von zwei Möglichkeiten ausgegangen: die Übertragung eines Elektrons auf Sauerstoff, so dass Superoxid entsteht (Typ I) oder die Energieübertragung unter Erzeugung von Singulett-Sauerstoff (Typ II).<sup>128-129</sup> Bei der Typ-I-Variante wird allerdings von einer schnellen Rekombination der Redoxpaare ausgegangen, so dass auf diesem Weg nur in sehr geringem Maße eine reaktive Sauerstoffspezies erzeugt wird (vgl. Abbildung 16, rechts).<sup>129</sup> Singulett-Sauerstoff ist deutlich reaktiver als Triplett-Sauerstoff, was unter anderem daran liegt, dass die Reaktion von Triplett-Sauerstoff mit organischen Verbindungen spinverboten ist.<sup>130-131</sup> Er oxidiert Aminosäuren wie Trp,<sup>132</sup> Tyr, His,<sup>133</sup> Met und Cys bevorzugt, kann aber auch mit Nucleotiden oder Lipiden reagieren.<sup>134</sup> Es hängt damit auch von der Lage und Häufigkeit der oxidierbaren Aminosäuren innerhalb des Proteins ab, wie empfindlich es auf Singulett-Sauerstoff reagiert. Die Serinprotease Trypsin kann beispielsweise relativ stark durch Singulett-Sauerstoff geschädigt werden, während die Cysteinprotease Pepsin unter analogen Bedingungen keine Verminderung der Aktivität zeigt.<sup>135</sup> Bei der Entwicklung von bioanorganischen Inhibitoren auf der Basis von Photosensibilisatoren muss es ein Ziel sein, Singulett-Sauerstoff nur in der unmittelbaren Umgebung der Enzymtasche zu erzeugen, um eine wahllose Schädigung anderer biologischer Makromoleküle zu vermeiden. Wenn es gelingt, den Singulett-Sauerstoff-Erzeuger an das Zielprotein zu binden, wird dies vermutlich aufgrund der kurzen Diffusionsreichweite im Zellmedium von 5–100 nm<sup>136-137</sup> für eine hinreichend hohe Selektivität sorgen.



Dass Ruthenium(II)-Komplexe prinzipiell geeignet sind, um Proteine zu deaktivieren, konnte von Kodadek *et al.* mit dem peptidomimetischen Inhibitor **30** demonstriert werden.<sup>138-139</sup> VEGF (*vascular endothelial growth factor*) aktiviert den VEGF Rezeptor 2 (VEGFR2), der anschließend seine Autophosphorylierung einleitet. Von dem zugrundeliegenden Peptoidgerüst (Abbildung 17, grün eingefärbte Teilstruktur) ist bekannt, dass es VEGFR2 selektiv mit einem IC<sub>50</sub>-Wert von 1 µM inhibiert. Peptide haben den Vorteil, dass sie im Gegensatz zu Peptiden nicht durch Proteasen abgebaut werden und einfacher zu synthetisieren sind.<sup>140</sup> Kodadek *et al.* haben zwei [Ru(bpy)<sub>3</sub>]<sup>2+</sup>-Einheiten an das Peptoidgerüst gebunden und der resultierende Inhibitor **30** hat in Abwesenheit von Licht einen IC<sub>50</sub>-Wert von 500 nM. Nach Belichtung ( $\lambda > 380$  nm) sinkt der IC<sub>50</sub>-Wert auf 590 pM. Die Gruppe konnte feststellen, dass durch die Belichtung das Peptoidgerüst des Inhibitors **30** zwar ebenfalls geschädigt wird, dieser Vorgang aber sehr viel langsamer als die Proteinschädigung abläuft. In weiteren Experimenten konnte gezeigt werden, dass Proteine, an die der Inhibitor **30** nicht bindet, auch bei der Belichtung keine oxidativen Schäden aufweisen.



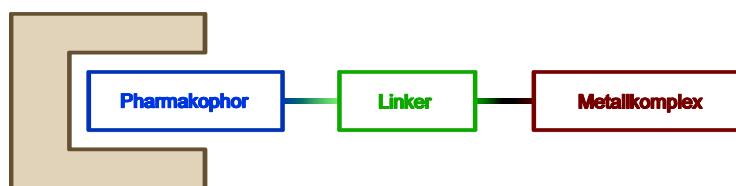
**Abbildung 17** Peptidomimetischer Inhibitor von VEGF mit [Ru(bpy)<sub>3</sub>]<sup>2+</sup>-Modifikation. Die Peptoidstruktur wurde grün eingefärbt. Die beiden photochemisch aktiven [Ru(bpy)<sub>3</sub>]<sup>2+</sup>-Substrukturen sind rot eingefärbt.





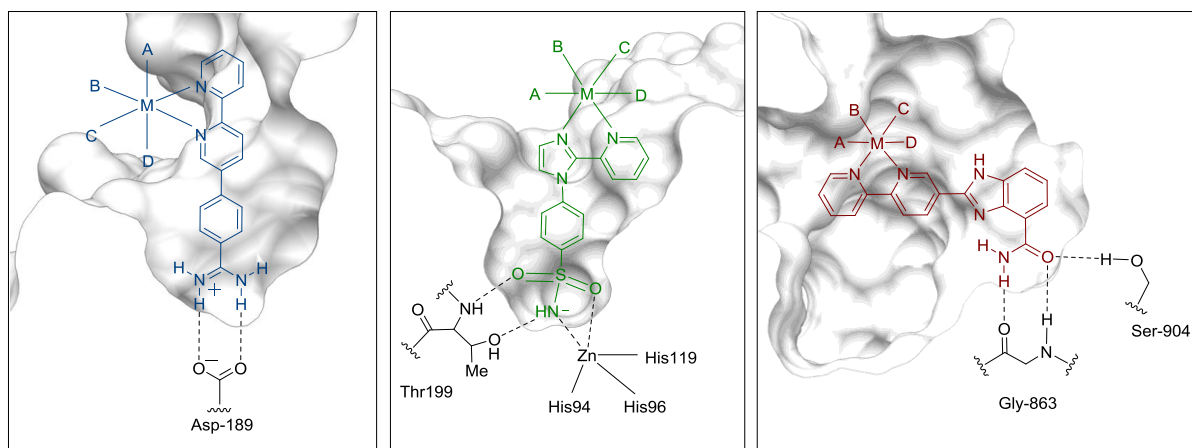
## 2 Aufgabenstellung

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, bioanorganische Inhibitoren für Serinproteasen, Carboanhydrasen und Poly(ADP-ribose)-Polymerasen von Grund auf zu entwickeln. Dazu gehören Design, Synthese und Evaluierung der biologischen Aktivität der Inhibitoren. Die drei eingangs erwähnten Enzymklassen zeichnen sich durch ihre Bindung über Wasserstoffbrücken an eine definierte pharmakophore funktionelle Gruppe des Inhibitors aus. Diese Wechselwirkung ist für einen großen Teil der Affinität des Inhibitors zum Enzym verantwortlich. Der Aufbau der bioanorganischen Inhibitoren folgt daher einem grundsätzlichen Designentwurf: Eine pharmakophore Gruppe, die eine Grundaffinität zur Enzymtasche herstellt, wird über einen Linker bidentat an das Übergangsmetall mit seiner Koordinationssphäre gebunden. Dieser Bindungsmodus wird bevorzugt, da so einerseits am Metallzentrum noch genügend freie Koordinationsstellen für zahlreiche Modifikationen zur Verfügung stehen und andererseits der Chelat-Effekt eine hinreichende Stabilität gewährleistet. In Abbildung 18 ist die vereinfachte Grundstruktur der Inhibitoren wiedergegeben, wobei die Wechselwirkungen des Enzyms mit dem Linker und der unmittelbaren Koordinationssphäre des Metalls nicht dargestellt sind.



**Abbildung 18** Allgemeiner Aufbau der Enzyminhibitoren. Die pharmacophore Gruppe (blau) bindet an das Enzym (braun) und ist über einen Linker (grün) an den eigentlichen Metallkomplex (rot) gebunden.

Die Art und Form des Linkers und der bidentaten Einheit wird durch das computergestützte Design des Inhibitors unter Berücksichtigung der Geometrie der Enzymtasche und der Studie von Proteinkristallstrukturen sowie strukturell ähnlicher organischer Inhibitoren ermittelt. Der Bindungsmodus ist für die verschiedenen Enzyme bekannt (vgl. Einleitung): Im Fall der untersuchten Serinproteasen bindet die Amidinium-Funktion des Inhibitors an einen Aspartat-Rest in der Enzymtasche. Bei Carboanhydrasen werden dagegen Sulfonamide und bei Poly(ADP-ribose)-Polymerasen Amide gebunden. In Abbildung 19 sind einige verallgemeinerte Designentwürfe von Inhibitoren, die im Rahmen dieser Arbeit untersucht werden, und der jeweilige Bindungsmodus zu den Enzymen wiedergegeben.



**Abbildung 19** Verallgemeinerte Darstellung einiger Metallkomplexe und ihrer Bindungsmodi zu den verschiedenen Enzymklassen. Links: Serinprotease-Inhibitor (blau) in der Enzymtasche von Trypsin, Mitte: Carboanhydrase-Inhibitor (grün) in der Enzymtasche von Carboanhydrase II, Rechts: Poly(ADP-ribose)-Polymerase-Inhibitor (rot) in der Enzymtasche von PARP1.

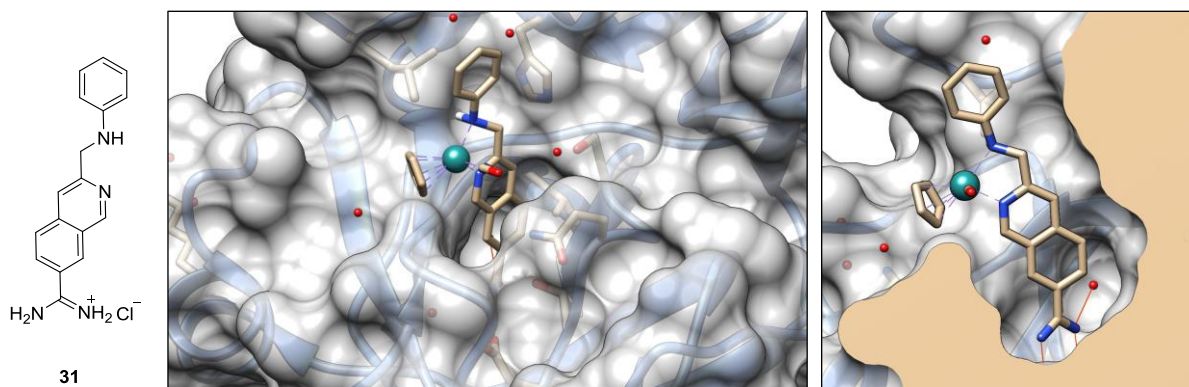
Im Gegensatz zu vielen in der Einleitung erwähnten bioanorganischen Inhibitoren wird der Fokus, nach dem Vorbild der Kinase-Inhibitoren, auf inerte Metallkomplexe mit biologisch aktivem Liganden gelegt. Durch die Untersuchung mehrerer Enzymklassen sollen idealerweise Rückschlüsse auf die Bandbreite der Anwendungsbereiche inerter, bioanorganischer Inhibitoren ermöglicht werden. Ein besonderer Schwerpunkt wird auf die stereokontrollierte Synthese der Komplexe und die damit verbundene Untersuchung der Enantiodifferenzierung durch die Enzyme gelegt. In kleinerem Rahmen soll untersucht werden, inwieweit sich die speziellen photochemischen Eigenschaften in CALI-Experimenten zur Inhibition von Enzymen nutzen lassen.

## 3 Ergebnisse und Diskussion

### 3.1 Serinprotease-Inhibitoren

#### 3.1.1 Inhibitoren mit Isochinolin-Liganden und Strukturanaloga

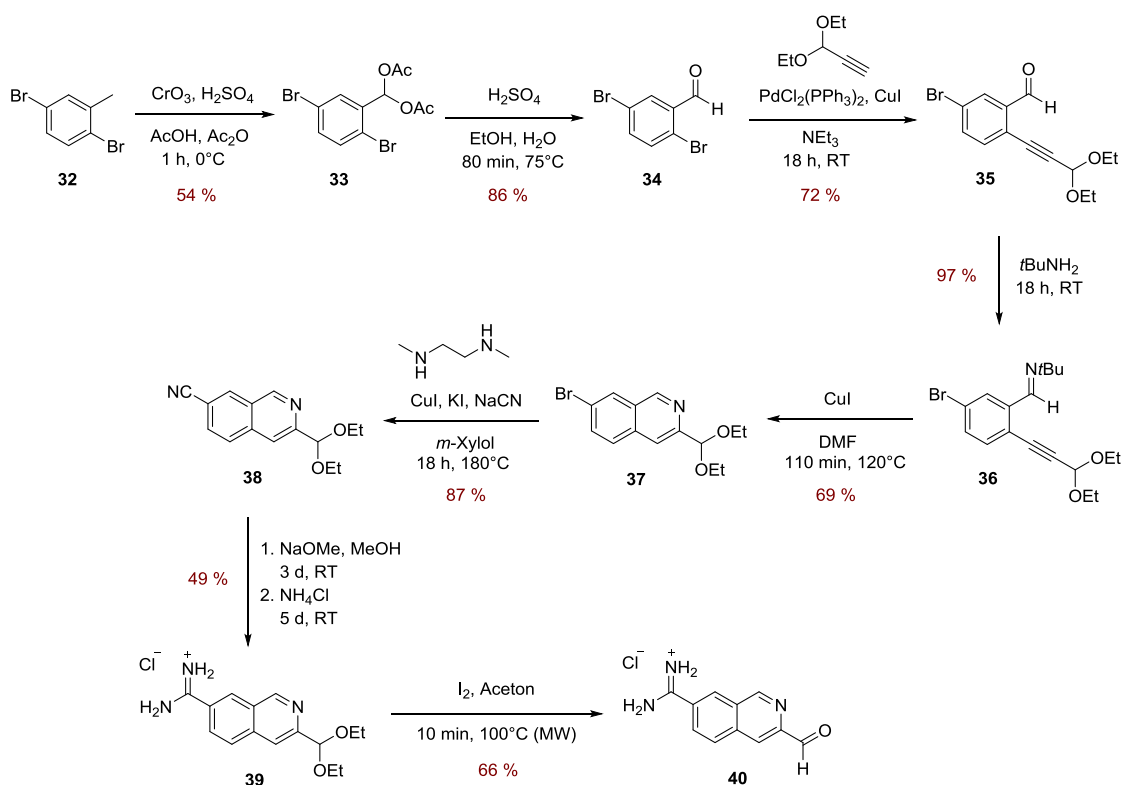
Der erste Entwurf eines Trypsin-Inhibitors basiert auf einem Isochinolin-Gerüst. Anfangs wurde ausgehend von der Kristallstruktur von Trypsin eine molekulare Modellierung des geplanten Inhibitors in der Enzymtasche von Trypsin durchgeführt und basierend auf diesen Ergebnissen das Isochinolin **31** als Pharmakophor-Ligand des bioanorganischen Inhibitors entworfen. Die Grundidee bei dem Design des Isochinolin-Inhibitors war es, einen starren Inhibitor zu entwickeln, der gleichzeitig möglichst tief in der Enzymtasche sitzt, so dass auch Wechselwirkungen mit den anderen Liganden des Metallzentrums möglich sind. In Abbildung 20 ist der Inhibitor in der Enzymtasche von Trypsin abgebildet. Wie der Querschnitt der Enzymtasche zeigt, füllt der Isochinolin-Ligand die Kavität gut aus. Diese und weitere molekulare Modellierungen wurden mit Fujitsu Cache™ 7.5 und UCSF Chimera<sup>141</sup> erstellt. Für genauere Informationen zu den molekularen Modellierungen der vorliegenden Arbeit sei auf Kapitel 5.1.4 verwiesen.



**Abbildung 20** Links: Strukturformel von Ligand **31**, Mitte: Molekulare Modellierung eines Isochinolin-Inhibitors in der Enzymtasche von Trypsin, Rechts: Querschnitt der molekularen Modellierung.

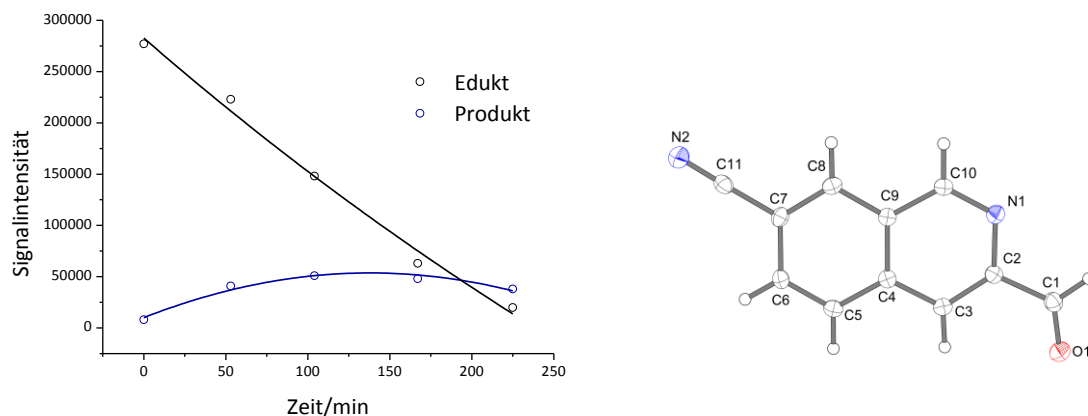
Der erste retrosynthetische Entwurf sah die Darstellung des Liganden **31** durch die reduktive Aminierung des Aldehyds **40** vor (Schema 1). Das Nitril **38** konnte schon in der eigenen Diplomarbeit<sup>142</sup> über sechs Stufen, ausgehend von 2,5-Dibromtoluol (**32**), mit einer Gesamtausbeute von 19 % synthetisiert werden. 2,5-Dibromtoluol (**32**) wurde dabei nach einer Vorschrift von Williams *et al.*<sup>143</sup> mit Chrom(VI)-oxid über zwei Stufen zu 2,5-Dibrombenzaldehyd (**34**) oxidiert und anschließend in einer regioselektiven Suzuki-Kupplung umgesetzt. Die Bildung des Imins **36** erfolgte mit 97 % Ausbeute und erlaubte den durch Kupfer(I)-iodid katalysierten

Ringschluss zu Isochinolin **37**. Die Synthese von Isochinolinen über die intramolekulare Aktivierung eines Alkins für den nukleophilen Angriff durch eine Iminfunktion wurde erstmals von Larock *et al.* demonstriert.<sup>144-146</sup> Die Umwandlung des Bromids **37** zum Nitril **38** konnte ebenfalls mit Kupfer(I)-iodid katalysiert werden. Diese Reaktionsvariante ist milder als die klassische Rosenmund-von-Braun-Reaktion und lieferte meist höhere Ausbeuten.<sup>147</sup> In diesem Anwendungsfall waren allerdings hohe Temperaturen und eine Änderung des Lösungsmittels von Toluol nach *m*-Xylol nötig, um einen Umsatz zum Produkt zu erzielen. Das Nitril wurde bei Raumtemperatur in zwei Schritten mit Natriummethanolat und Ammoniumchlorid in das Amidiniumsalz **39** umgewandelt.



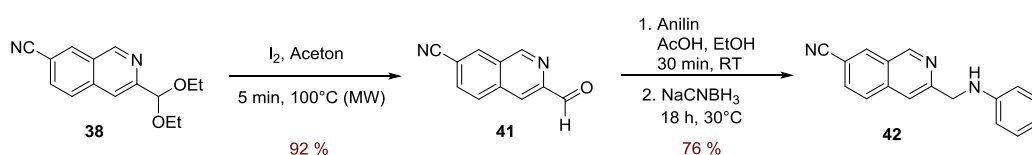
**Schema 1** Darstellung von Aldehyd **40** in acht Stufen ausgehend von 2,5-Dibromtoluol mit einer Gesamtausbeute von 6.3%.

Der Versuch der Entschützung von Verbindung **39** zu Aldehyd **40** war mit mehreren Reagenzien (Trifluoressigsäure, Essigsäure,  $\text{In}(\text{OTf})_3$ ,  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ ) bei verschiedenen Temperaturen und Konzentrationen nicht erfolgreich, wobei Edukt dieser Reaktionsansätze auch nicht zurückgewonnen werden konnte. Das Amidiniumsalz erlaubte einen sehr zuverlässigen Nachweis in der LC-MS-Messung (ESI(+)-Modus), so dass der Reaktionsverlauf bei der Entschützung mit Trifluoressigsäure semiquantitativ beobachtet werden konnte (für quantitative Aussagen wäre eine Kalibrierung mit Edukt und Produkt nötig). Basierend auf regelmäßigen LC-MS-Messungen (Abbildung 21) war ein linearer Abfall der Konzentration von Edukt **39** zu beobachten, während die Konzentration von Produkt **40** nur langsam zunahm und dann wieder abfiel (Abbildung 21).



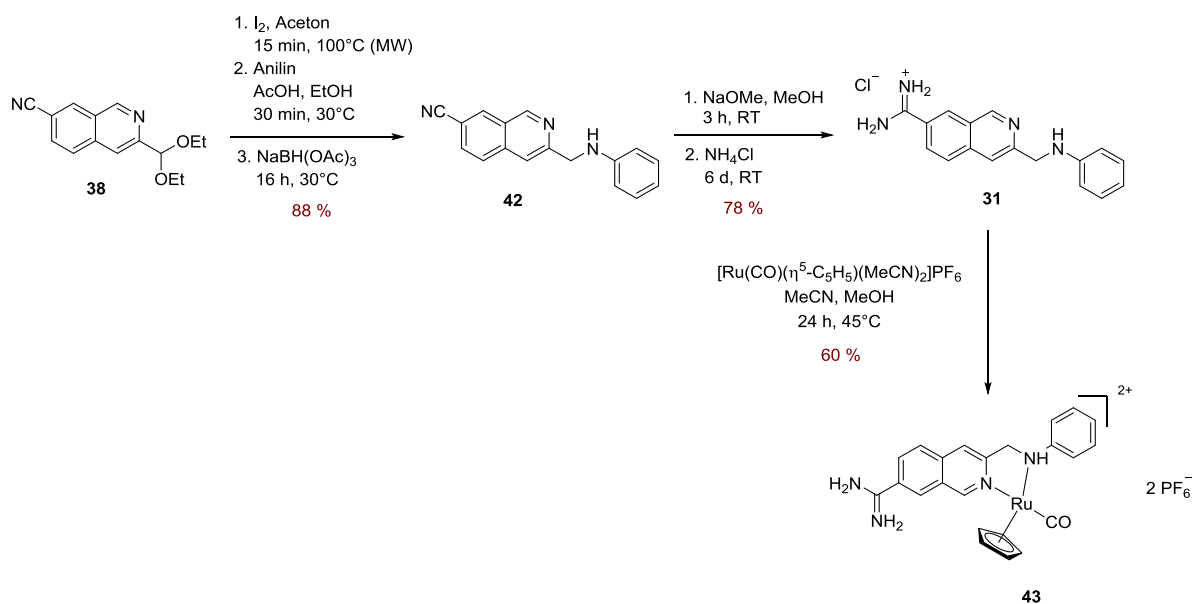
**Abbildung 21** Links: Graphische Darstellung der LC-MS-Messungen (Verdünnung der Reaktionslösung mit Wasser 1:1000) während der Entschützung von Verbindung **39** mit TFA/Wasser 2:1 bei Raumtemperatur, Rechts: Kristallstruktur von Verbindung **41** (Kristallstrukturbestimmung erfolgte durch K. Harms).

Die naheliegende Erklärung, dass Aldehyd **40** sich unter den Reaktionsbedingungen in Folgereaktionen weiter umsetzt, konnte in nachfolgenden Experimenten bestätigt werden, als die Entschützung im Mikrowellenreaktor unter sehr milden Bedingungen in Aceton mit katalytischen Mengen an Iod gelang. Aldehyd **40** konnte zwar isoliert und charakterisiert werden, war in Lösungsmitteln aber nicht hinreichend stabil und konnte daher nicht in Folgereaktionen umgesetzt werden, so dass ein alternativer synthetischer Ansatz gewählt wurde, in dem die Amidinium-Funktion erst in der letzten Stufe eingeführt wurde. Da sich die Entschützung mit Aceton und Iod bewährt hatte, wurde auf diesem Weg Aldehyd **41**, ausgehend von Nitril **38**, synthetisiert und in einer reduktiven Aminierung mit Natriumcyanoborhydrid zu Nitril **42** umgesetzt (Schema 2). Die Struktur von Nitril **41** wurde durch eine Kristallstrukturbestimmung bestätigt (Abbildung 21).



**Schema 2** Darstellung von Isochinolin **42** in zwei Stufen durch Entschützung von Verbindung **38** und nachfolgender reduktiver Aminierung.

Eine Optimierung der Reaktionsbedingungen ergab, dass die Durchführung der Entschützung und der reduktiven Aminierung in einem Schritt mit höheren Ausbeuten und einem geringeren Aufwand verbunden war. Des Weiteren konnte Natriumcyanoborhydrid durch das weniger giftige Natriumtriacetoxyborhydrid substituiert werden. Die Umsetzung zum Amidiniumsalz mit Natriummethanolat und Ammoniumchlorid lieferte anschließend den Liganden **31** (Schema 3).

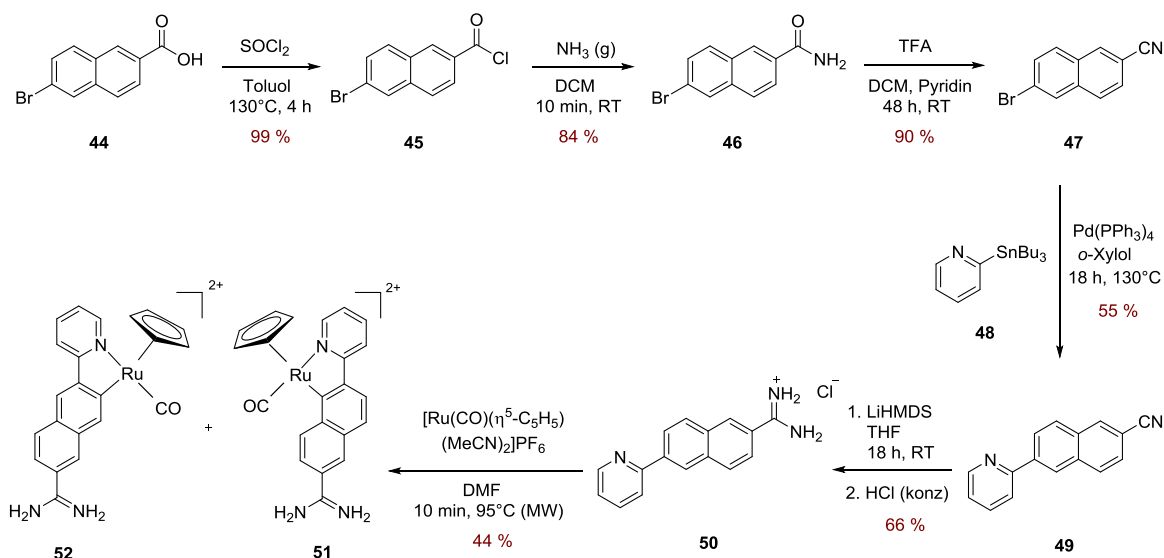


**Schema 3** Syntheseroute zum Komplex **43** ausgehend von Nitril **38**.

Ligand **31** konnte mit dem Vorläuferkomplex  $[\text{Ru}(\text{CO})(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)(\text{MeCN})_2]\text{PF}_6$  zum Ruthenium(II)-Komplex **43** umgesetzt werden. Da dieser zwei Stereozentren hat, ergaben sich vier Stereoisomere, die sich an der HPLC nicht trennen ließen. In Zusammenarbeit mit X. Xie aus der NMR-Abteilung konnte eine genaue Zuordnung des Protonenspektrums der Diastereomerenmischung (d.r. 6:5) erreicht werden, so dass eine eindeutige  $^1\text{H}$ -NMR-Charakterisierung der einzelnen Diastereomere möglich war (vgl. experimenteller Teil). Komplex **43** setzt sich unter oxidativen Bedingungen langsam zum Imin-Derivat um, welches sich jedoch nicht sauber isolieren ließ. Es sei an dieser Stelle angemerkt, dass bei Darstellungen wie jener von Komplex **43** in Schema 3, bei welchen keine eindeutige Stereokonfiguration kenntlich gemacht wurde, die Verbindung als Gemisch der verschiedenen Stereoisomere aufzufassen ist. Liegt ausschließlich eine Stereokonfiguration vor, wurde dies kenntlich gemacht.

Um die Schwierigkeiten der Stereokontrolle und Stabilität von Komplex **43** zu vermeiden, wurde ein weiterer Ligand (**50**) entworfen, dem statt einem Isochinolin ein Naphthalin zugrunde liegt (Schema 4). Die räumliche Lage des Metalls blieb weitgehend unverändert, aber der Komplex wies nur ein Stereozentrum auf und hatte aufgrund einer C-H-Aktivierung eine geringere Gesamtladung. Auch eine Oxidation des Liganden war nicht zu erwarten. Unklar war jedoch, welche Regioselektivität bei der C-H-Aktivierung auftreten würde. Die Synthese des Liganden erfolgte in fünf Stufen, ausgehend von 6-Brom-2-naphthalinsäure (**44**). Diese wurde mit Thionylchlorid zum Säurechlorid **45** umgesetzt, welches mit Ammoniak zu Amid **46** reagierte. Die Kondensation des Amids lieferte Nitril **47**, welches in einer Stille-Kupplung mit 2-(Tributylstannyl)pyridin (**48**) zu Nitril **49** umgesetzt wurde. Da die Umsetzung zu Amidiniumsalz **50** mit Natriummethanolat und Ammoniumchlorid nicht erfolgreich war, wurde stattdessen

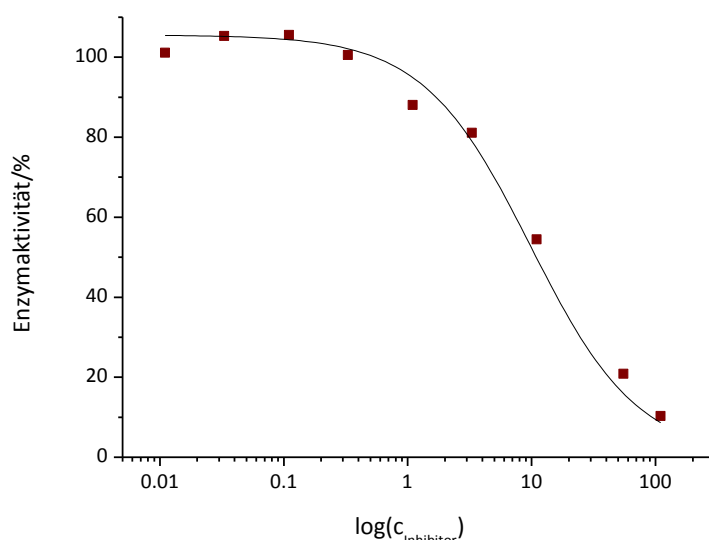
Lithiumbis(trimethylsilyl)amid (LiHMDS) verwendet und die TMS-Gruppen des Intermediats wurden unter sauren Bedingungen entfernt. Die Gesamtausbeute der Synthese von Ligand **50** lag bei 27 %.



**Schema 4** Synthese des Liganden und C-H-Aktivierung zur Bildung der Komplexe **51** und **52**. Die Hexafluorophosphat-Anionen der Komplexe **51** und **52** sind nicht dargestellt.

Für die anschließende C-H-Aktivierung wurde die Variation von Temperaturen, Lösungsmitteln und Basen untersucht und ein optimales Ergebnis mit *N,N*-Dimethylformamid, ohne Base im Mikrowellenreaktor, erreicht. Die NMR-Analytik zeigte, dass es keine eindeutige Regiopräferenz der C-H-Aktivierung gab, so dass die beiden Komplexe **51** und **52** gebildet wurden. Die säulenchromatographische Trennung der beiden racemisch vorliegenden Regioisomere gelang nicht. Bevor weitere Untersuchungen bzgl. der Isolierung von Stereoisomeren unternommen wurden, wurde die biologische Aktivität der synthetisierten Enzyminhibitoren bestimmt. Der in dieser Arbeit verwendete Assay für Trypsin und Thrombin basiert auf dem Substrat  $N_\alpha$ -Benzoyl-L-arginin-4-nitroanilid (L-Bapa), welches bei der durch Trypsin katalysierten hydrolytischen Spaltung *p*-Nitroanilin freisetzt.<sup>148-149</sup> Dieses lässt sich aufgrund seiner charakteristischen gelben Färbung photometrisch nachweisen, so dass die Intensität der Färbung ein Maß für die Enzymaktivität ist. Die  $\text{IC}_{50}$ -Kurve von Ruthenium(II)-Komplex **43** ist in Abbildung 22 wiedergegeben.





**Abbildung 22** IC<sub>50</sub>-Kurve von Ruthenium(II)-Komplex **43**. Der Assay wurde bei einer Trypsinkonzentration von 109 nM durchgeführt. Als Substrat wurde L-Bapa (548 µM) verwendet. Es wurde die erhaltene Enzymaktivität (y-Achse, linear) gegen die Inhibitor-Konzentration (x-Achse, logarithmisch) aufgetragen. Die IC<sub>50</sub>-Konzentration kann bei einer Enzymaktivität von 50 % abgelesen werden.

Die IC<sub>50</sub>-Werte der Liganden und Komplexe sind in Tabelle 2 zusammengefasst und liegen im niedrigen mikromolaren Bereich. Thrombin wurde durch den Komplex **43** nur in sehr geringem Maße inhibiert. Das Komplexbgemisch **51/52** zeigte mit 5.8 µM eine bessere Inhibition für Trypsin als der Komplex **43**, wobei der Ligand **50** eine noch höhere Inhibition von 2.1 µM aufwies.

	<b>31</b>	<b>43</b>	<b>50</b>	<b>51/52</b>
IC <sub>50</sub> (Trypsin)	25 µM	18 µM	2.1 µM	5.8 µM
IC <sub>50</sub> (Thrombin)	30 µM	80 µM	-	-

**Tabelle 2** IC<sub>50</sub>-Werte der Verbindungen **31**, **43**, **50** und **51/52**. Der Assay wurde bei Enzymkonzentrationen von 109 nM (Trypsin) bzw. 146 nM (Thrombin) durchgeführt. Als Substrat wurde L-Bapa (548 µM) verwendet.

Aufgrund des synthetischen Aufwands der Darstellung der Liganden und den Schwierigkeiten bei der Stereo- bzw. Regiokontrolle wurde entschieden, dass die Liganden **31** und **50** keine hinreichend gute Grundlage für weitere Optimierungsversuche bieten.

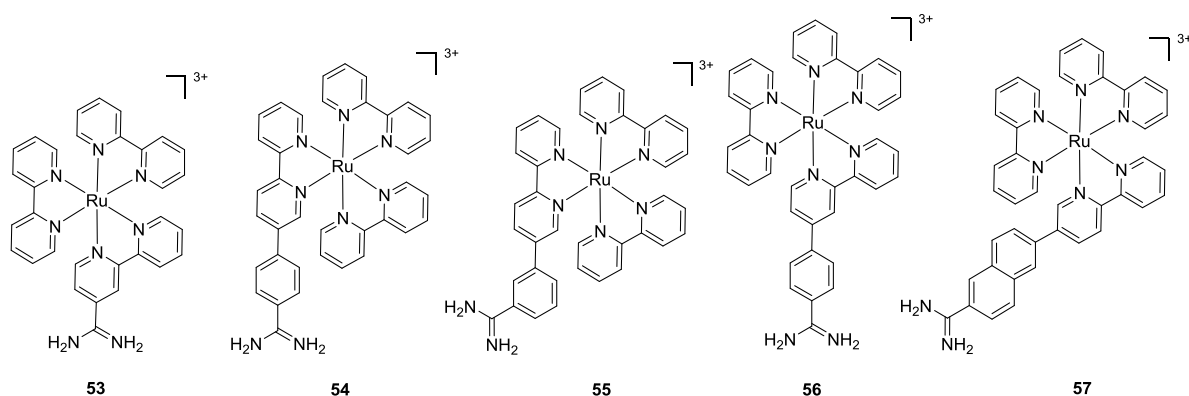
An dieser Stelle soll kurz auf die Korrelation zwischen IC<sub>50</sub>-Werten und K<sub>i</sub>-Werten eingegangen werden. Während der IC<sub>50</sub>-Wert die Inhibitor-Konzentration ist, bei der die Enzymaktivität auf 50 % der Maximalaktivität sinkt, stellt der K<sub>i</sub>-Wert die Gleichgewichtskonstante der Dissoziation des Enzym-Inhibitor-Komplexes (auch Dissoziationskonstante) dar. Der IC<sub>50</sub>-Wert kann verwendet werden um den K<sub>i</sub>-Wert näherungsweise zu bestimmen, falls die Michaeliskonstante K<sub>m</sub> und die Konzentration [S] für das Substrat L-Bapa bekannt ist. Der K<sub>i</sub>-Wert und der IC<sub>50</sub>-Wert stehen über die Cheng-Prusoff-Gleichung  $K_i = IC_{50}/(1 + [S]/K_m)$  in Zusammenhang.<sup>150</sup> Die Michaeliskonstante K<sub>m</sub> = 939 µM für L-Bapa in Kombination mit Trypsin lässt sich der Literatur<sup>151</sup> entnehmen und entspricht der Substratkonzentration, bei der die Enzymaktivität 50 % der Maximalaktivität erreicht. Die Substratkonzentration selbst lässt sich den Assay-Bedingungen

(vgl. Experimenteller Teil) entnehmen und beträgt  $548\ \mu\text{M}$ . Verbindung **50** hat damit beispielsweise einen  $K_i$ -Wert von ca.  $1.3\ \mu\text{M}$ . Da im Rahmen der vorliegenden Arbeit die Substratkonzentrationen der Enzymassays nicht verändert werden, sei darauf hingewiesen, dass sich alle  $\text{IC}_{50}$ -Werte für Trypsin in die entsprechenden  $K_i$ -Werte umrechnen lassen und diese jeweils ca. 63% des zugehörigen  $\text{IC}_{50}$ -Wertes entsprechen. Obwohl diese Methode der  $K_i$ -Wert Bestimmung durchaus Anwendung findet, handelt es sich um eine Näherung. Im Folgenden wird daher auf eine Angabe der  $K_i$ -Werte verzichtet und es werden nur die direkt bestimmten  $\text{IC}_{50}$ -Werte angegeben.

### 3.1.2 $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$ -Derivate als bioanorganische Inhibitoren

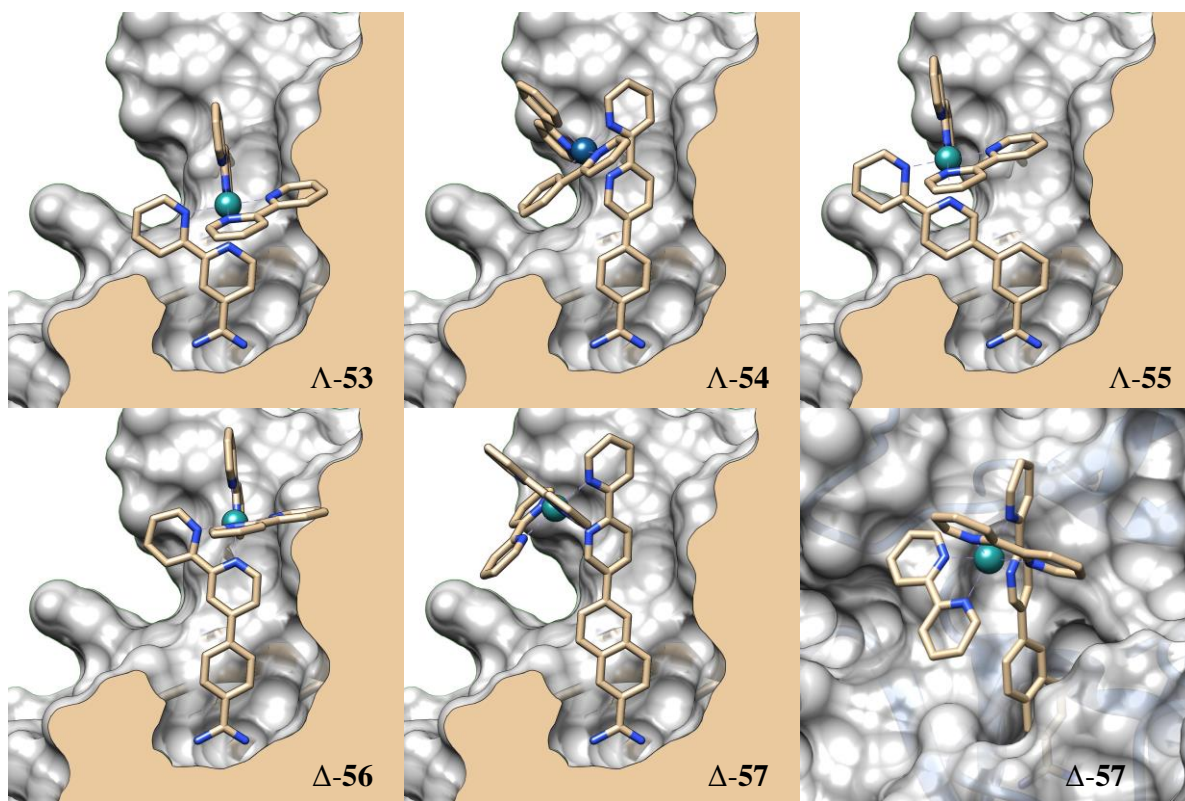
Aus den Resultaten der Entwicklung von Inhibitoren mit einem Isochinolin- bzw. Naphthalin-gerüst konnten einige Erkenntnisse für das Design von zukünftigen Liganden gewonnen werden. Es ist – auch aufgrund der begrenzten Aussagekraft von molekularen Modellierungen – sinnvoller, einen synthetisch weniger aufwendigen Liganden mit einem vorhersagbaren Koordinationsverhalten zu entwickeln, so dass die Anzahl der zu untersuchenden Liganden erhöht werden kann. Dies wurde bei den weiteren Entwürfen von bioanorganischen Inhibitoren berücksichtigt, bei welchen in der überwiegenden Mehrheit der Fälle das Metall über ein entsprechend substituiertes Bipyridin koordiniert wird. Das Koordinationsverhalten von Bipyridinen ist durch zahlreiche Literaturbeispiele gut untersucht.<sup>120</sup>

$[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$ -Derivate sind von besonderem Interesse, da sie eine vergleichsweise hohe kinetische und thermodynamische Stabilität aufweisen, sich in CALI-Experimenten photochemisch aktivieren lassen und für sie eine Möglichkeit der stereokontrollierten Synthese im Arbeitskreis Meggers entwickelt wurde.<sup>152</sup> Publierte Kristallstrukturen von Trypsin mit verschiedenen organischen und bioanorganischen Inhibitoren wurden verglichen und es wurde festgestellt, dass der hohe Konservierungsgrad der Enzymtasche nur sehr kleine strukturelle Variationen des Proteins zulässt.<sup>56-57,153-158</sup> Auch die Orientierung der Inhibitor-Teilstrukturen in der  $S_1$ -Tasche des Enzyms variierten nur in sehr geringem Maße. Daher wurden bei Trypsin erste Evaluierungen des Designs über die molekulare Überlagerung mit bekannten Inhibitoren vorgenommen, ohne dass konformative Anpassungen des Proteins an den Inhibitor berücksichtigt wurden. Basierend auf diesen molekularen Modellierungen von  $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$ -Inhibitoren in der Enzymtasche von Trypsin (Abbildung 24) wurden die Ruthenium(II)-Komplexe **53–57** entworfen.



**Abbildung 23** Ruthenium(II)-Komplexe, die auf ihre Inhibition von Trypsin hin untersucht wurde. Die Hexafluorophosphat-Anionen sind nicht dargestellt.

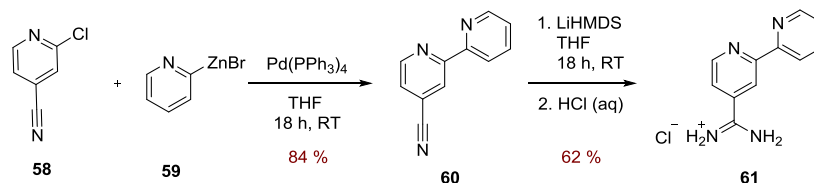
In Abbildung 24 sind die zugehörigen molekularen Modellierungen dargestellt. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wird jeweils derselbe Querschnitt durch die Enzymtasche von Trypsin gezeigt, wobei der Ruthenium(II)-Inhibitor variiert wird.



**Abbildung 24** Querschnitt der Enzymtasche von Trypsin mit den Inhibitoren **53–57** und die molekulare Modellierung von Inhibitor **57** in der Enzymtasche. Für die oberen drei Komplexe wurde das  $\Lambda$ -Enantiomer gewählt, während es sich bei den unteren drei Komplexen um das  $\Delta$ -Enantiomer handelt. Da sich aus den molekularen Modellierungen keine Stereopräferenz ableiten ließ, war diese Wahl willkürlich. Die Wasserstoffbrücken zu Asp189 sind nicht dargestellt.

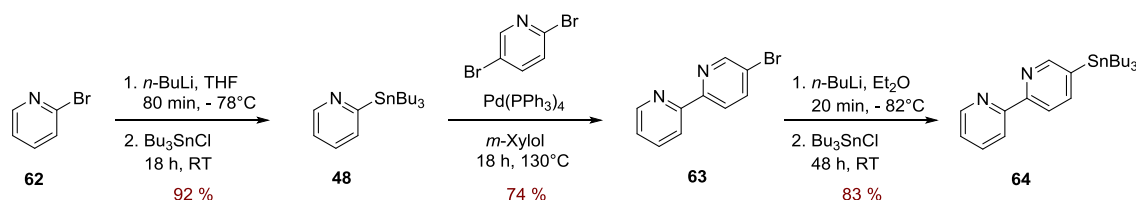
Wie der Querschnittsdarstellung zu entnehmen ist, passt Inhibitor **53** nicht ohne eine deutliche Veränderung der Geometrie des Proteins in die Enzymtasche. Dieser Inhibitor wurde entworfen, um die These einer Bindung in der Enzymtasche zu unterstützen – wies er eine ähnlich starke Inhibition wie die anderen Varianten auf, musste der Bindungsmodus des Inhibitors überdacht werden. Die Inhibitoren **54–56** haben einen Phenylring als Linker. Basierend auf den molekularen Modellierungen war unklar, ob **56** eine hohe Affinität für die Enzymtasche aufweisen würde, da Überlagerungen mit dem Protein festzustellen waren, die aber durch eine geringfügige Änderung der Lage des Inhibitors vermieden werden könnten. Inhibitor **57** passt gut in die Enzymtasche, wie auch die nachfolgenden molekularen Modellierungen zeigen (Abbildung 24, unten rechts). Modifikationen der unmittelbaren Koordinationssphäre des Metalls haben allerdings aufgrund des großen Abstands zur Proteinoberfläche vermutlich nur einen geringen Einfluss. Im Folgenden wird die Synthese der Liganden und Komplexe diskutiert, so dass anschließend nach der Bestimmung der biologischen Aktivität die Aussagekraft dieser

molekularen Modellierungen beurteilt werden kann. Die Darstellung von Ligand **61** erfolgte in zwei Stufen mit einer Ausbeute von 51 %. Das Nitril **60** wurde aus kommerziell erhältlichen Edukten durch eine Negishi-Kupplung erhalten<sup>159</sup> und anschließend mit Lithiumbis(trimethylsilyl)amid und Salzsäure zum Amidiniumsalz **61** umgesetzt.



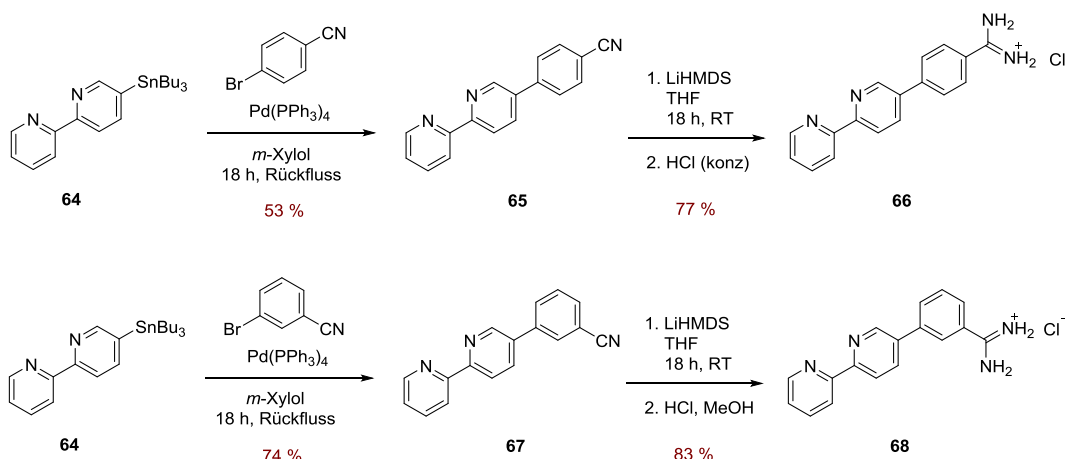
**Schema 5** Darstellung von Ligand **61** über zwei Stufen ausgehend von 2-Chlor-4-cyanopyridin (**58**).

Die Synthese der Organozinnverbindung **64** wurde zuvor in der Literatur beschrieben und erfolgte über zwei Stannylierungen und eine Stille-Kupplung mit einer Gesamtausbeute von 57 %.<sup>160-162</sup>



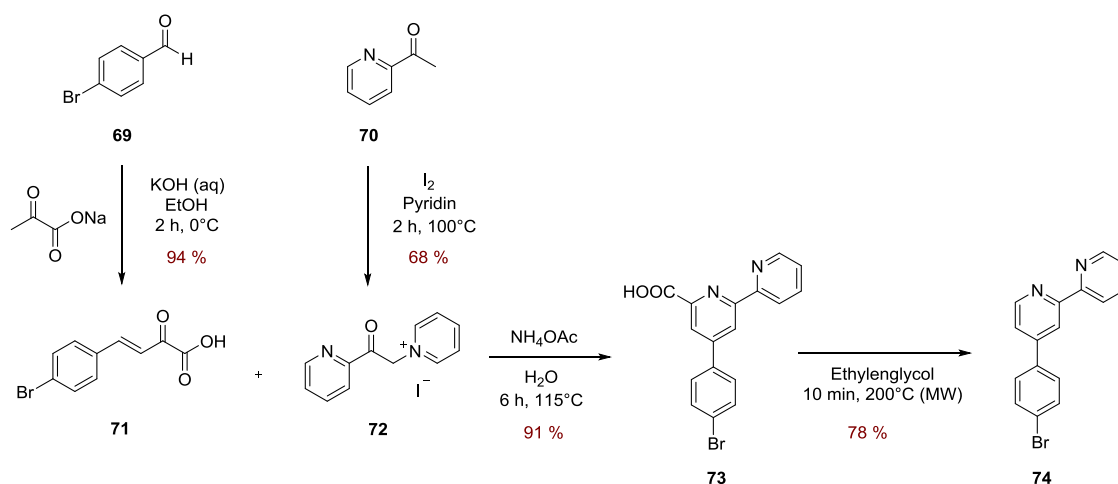
**Schema 6** Darstellung von Organozinnverbindung **64** in drei Stufen ausgehend von 2-Brompyridin (**62**).

Ausgehend von Organozinnverbindung **64** konnten die Liganden **66** und **68** erhalten werden. Da die zwei Amidiniumsalze nur ein abweichendes Substitutionsmuster aufweisen, konnten sie analog synthetisiert werden. Organozinnverbindung **64** wurde mit 4-Brombenzonitril bzw. 3-Brombenzonitril in einer Stille-Kupplung zu den Nitrilen **65** bzw. **67** umgesetzt. Anschließend erfolgte die Darstellung der Liganden wie bisher mit Lithiumbis(trimethylsilyl)amid und Salzsäure, so dass die Ausbeuten über zwei Stufen 41 % bzw. 61 % betrugen.



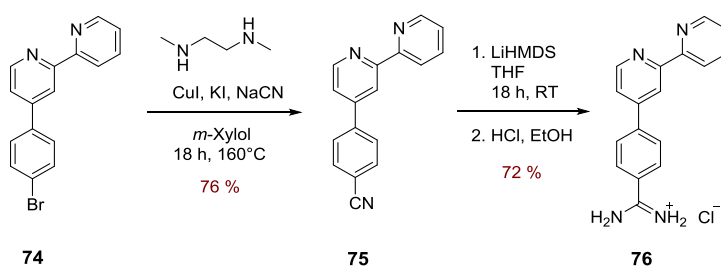
**Schema 7** Darstellung der Liganden **66** und **68** in zwei Stufen ausgehend von Organozinnverbindung **64**.

Die Darstellung des Liganden in Komplex **56** erfolgte nicht über eine Kreuzkupplung, da 2,2'-Bipyridine mit einer Halogensubstitution in 4-Position nur sehr schwer zugänglich sind. Stattdessen wurde ein anderer Ansatz verfolgt: Die Bildung des Pyridinsalzes **72** durch die elektrophile Substitution von 2-Acetylpyridin mit Iod und die darauffolgende nukleophile Substitution mit Pyridin wird als Ortoleva-King-Reaktion bezeichnet.<sup>163-164</sup> Verbindung **71** wurde über eine Aldolkondensation dargestellt und mit Pyridinsalz **72** in einer Kröhnke-Pyridinringsynthese zu Bromid **73** umgesetzt.<sup>165-167</sup> Die Decarboxylierung bei 200 °C in einem Mikrowellenreaktor lieferte das Bromid **74**.



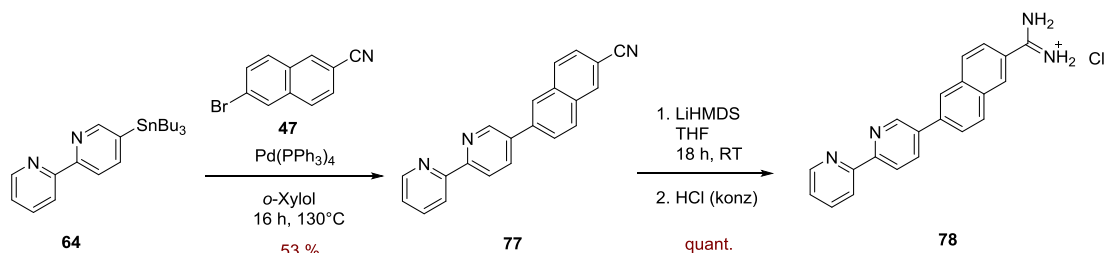
**Schema 8** Kröhnke-Pyridinringsynthese zur Darstellung von Bromid **74**.

Das Bromid **74** wurde, wie schon bei den Isochinolin-Liganden, zu Nitril **75** und anschließend mit Lithiumbis(trimethylsilyl)amid zu Amidiniumsalz **76** umgesetzt (Schema 9). Die Ausbeute über diese beiden Stufen betrug 55 %.



**Schema 9** Darstellung von Ligand **76** ausgehend von Bromid **74**.

Ligand **78** wurde durch die Kupplung von Organozinnverbindung **64** mit Nitril **47** und die anschließende Umsetzung mit Lithiumbis(trimethylsilyl)amid und Salzsäure in einer Ausbeute von 53 % erhalten.



**Schema 10** Darstellung von Ligand **78** ausgehend von Organozinnverbindung **64**.

Die Liganden wurden anschließend zu den entsprechenden Komplexen umgesetzt. Die Komplexierung der Liganden wurde in Ethanol in 18 Stunden bei 85 °C durchgeführt. Eine Optimierung der Reaktionsbedingungen ergab, dass höhere Ausbeuten bei 150 °C im Mikrowellenreaktor erzielt werden. Im Rahmen der Bachelorarbeit von M. Simon konnten die Ausbeuten durch den Wechsel zu einem Lösungsmittelgemisch aus Ethylenglycol und Wasser (3 : 1) nochmals erhöht werden. Die sich ergebenden Ausbeuten und IC<sub>50</sub>-Werte der Komplexe sind in Tabelle 3 wiedergegeben.

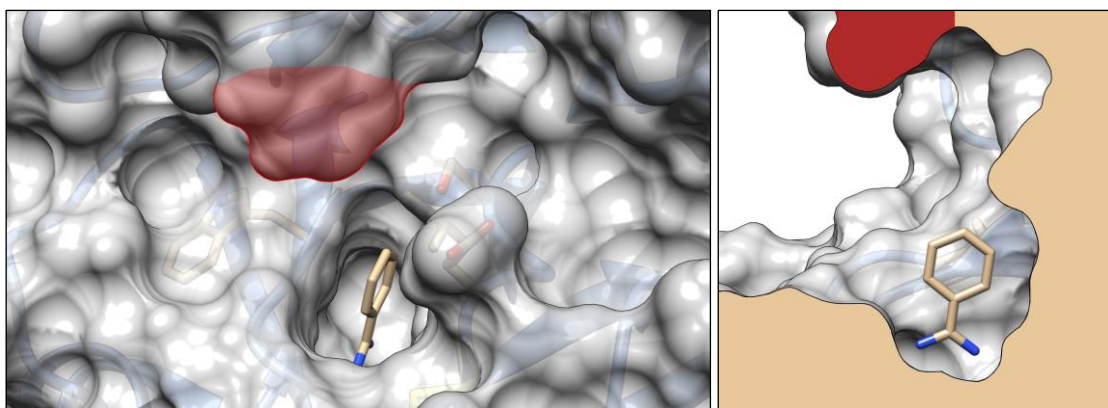
Ligand	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Komplex	Ausbeute	IC <sub>50</sub> -Werte
<b>61</b>	H		<b>53</b>	20 %	> 100 μM
<b>66</b>		H	<b>54</b>	24 %	11 ± 3 μM
<b>67</b>		H	<b>55</b>	25 %	32 ± 1 μM
<b>76</b>	H		<b>56</b>	43 %	2.2 ± 0.5 μM
<b>78</b>	H		<b>57</b>	58 %	1.5 ± 0.3 μM

**Tabelle 3** Darstellung der Ruthenium(II)-Komplexe **53–57** unter Angabe der Ausbeuten und IC<sub>50</sub>-Werte für Trypsin. Der Assay wurde bei einer Trypsinkonzentration von 109 nM durchgeführt. Als Substrat wurde L-Bapa (548 μM) verwendet.

Komplex **53** wies keine signifikante Inhibition auf. Dies ist damit zu erklären, dass Trypsin zu wenig Platz für den Komplex in der engen S<sub>1</sub>-Tasche bietet, wie auch schon basierend auf der molekularen Modellierung vermutet worden war. Für die anderen Komplexe ist die Inhibition deutlich höher. Während die Komplexe **54** und **55** nur eine mäßige Inhibition aufwiesen, waren insbesondere die Komplexe **56** und **57** gute Inhibitoren. Der interessanteste Komplex dieser Reihe war damit Ruthenium(II)-Komplex **56**. Er weist eine hohe Affinität zum Enzym auf und situiert das Metallzentrum direkt oberhalb der Enzymtasche. Diese hohe Affinität konnte durch die molekulare Modellierung nicht vorhergesagt werden. Zum Vergleich wurde auch die Inhibition des Liganden genauer untersucht: Der IC<sub>50</sub>-Wert des Liganden **76** lag für Trypsin bei  $136 \pm 13 \mu\text{M}$ . Damit ist die Inhibition von Trypsin durch den Komplex **56** ungefähr um den Faktor 60 höher als durch seinen Liganden **76**. Interessant ist auch der Vergleich zu Ligand **66** mit demselben Molekulargewicht: Dieser hatte einen deutlich niedrigeren IC<sub>50</sub>-Wert für Trypsin von ca.  $25 \mu\text{M}$ , so dass die Differenz zum abgeleiteten Komplex deutlich kleiner ausfiel. Bei der höheren Affinität der Komplexe im Vergleich zu den korrespondierenden Liganden spielt der hydrophobe Charakter der Koordinationssphäre sicherlich eine entscheidende Rolle.

Auch die Inhibition von Thrombin durch den Komplex **56** wurde untersucht. Der IC<sub>50</sub>-Wert für Thrombin lag bei  $59 \pm 16 \mu\text{M}$ , während der Ligand mit einem IC<sub>50</sub>-Wert von ca.  $330 \mu\text{M}$  nur sehr schwach inhibierte. Insgesamt war die Inhibition von Thrombin sehr viel schwächer als von Trypsin. Der Unterschied lässt sich durch die Geometrie der Enzymtaschen von Thrombin erklären: Mit Thrombin wurde keine molekulare Modellierung durchgeführt, da die Einlagerung von Komplex **56** mit einer deutlichen Umlagerung der Proteinstrukturen verbunden sein muss, die sich nur schlecht vorhersagen lässt. Die Kristallstruktur von Wong *et al.* verdeutlicht jedoch auch ohne Simulation, warum Komplex **56** keinen Platz in der Enzymtasche findet.<sup>168</sup> Der Gruppe gelang es, eine Co-Kristallstruktur von Benzamidin mit Thrombin zu erhalten (Abbildung 25), wobei ersichtlich ist, dass die Enzymtasche von einer  $\beta$ -Schleife überragt wird, die wenig Platz für die Koordinationssphäre des Metalls lässt. Dass die Inhibition nicht ganz unterbunden wird, kann vermutlich auf die Flexibilität dieser  $\beta$ -Schleife zurückgeführt werden.



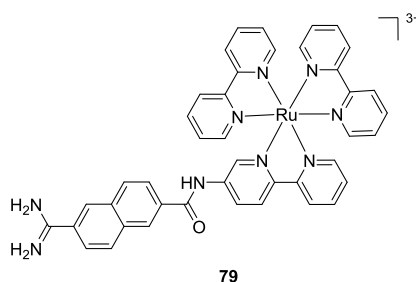


**Abbildung 25** Kristallstruktur von Benzamidin in der  $S_1$ -Enzytasche von Thrombin (PDB 1C5O).<sup>168</sup> Eine  $\beta$ -Schleife liegt direkt über der Benzamidin-Struktur. Der Bereich ist in der Frontalansicht und in der Querschnittsdarstellung rot hervorgehoben.

Die höhere Affinität der Inhibitoren für die Enzytasche von Trypsin lässt sich darauf zurückführen, dass bei dem Design der Liganden die molekularen Modellierungen mit Trypsin durchgeführt wurden. Es ist durchaus denkbar, Metallkomplexe zu entwickeln, die für die Enzytasche von Thrombin optimiert wurden, was aber im Rahmen dieser Arbeit nicht verfolgt wurde.

### 3.1.3 Photochemie mit Ruthenium(II)-Inhibitoren

M. Bischof hat in seiner Diplomarbeit und später in seiner Doktorarbeit zahlreiche Untersuchungen zur photochemischen Verstärkung der Inhibitionseigenschaften (CALI) des Ruthenium(II)-Komplexes **79** vorgenommen.<sup>169-170</sup> Er konnte zeigen, dass der Komplex nach einer Belichtung ( $\lambda > 400$  nm) eine deutlich verbesserte Inhibition von Trypsin aufweist. Der  $IC_{50}$ -Wert ohne Belichtung liegt bei  $2.3 \mu\text{M}$  und nach einer Belichtungszeit von zwei Stunden bei  $101$  nM.

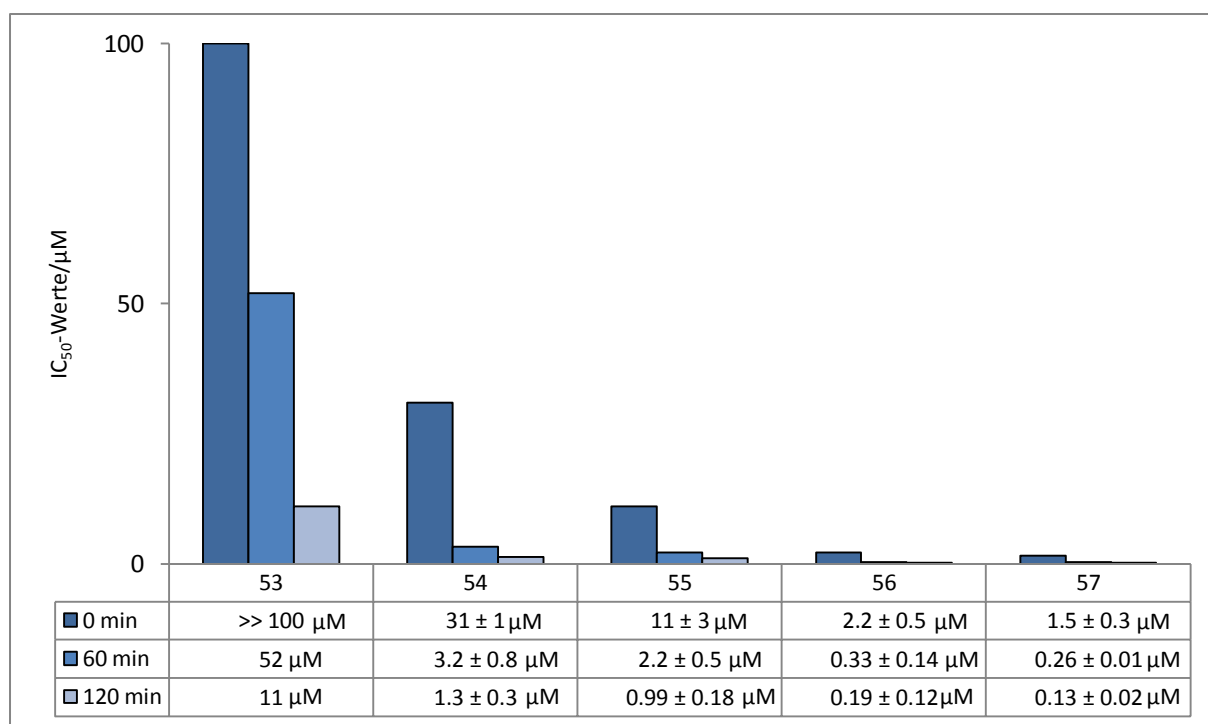


**Abbildung 26** Ruthenium(II)-Komplex von M. Bischof. Die Hexafluorophosphat-Anionen sind nicht dargestellt.<sup>169</sup>

Aufbauend auf diesen Ergebnissen wurde mithilfe der Komplexe **53–57** versucht, eine genauere Struktur-Aktivitätsbeziehung herzustellen. Die ersten Ergebnisse der photochemischen Inhibition waren vielversprechend, so dass M. Simon im Rahmen ihrer Bachelorarbeit die Untersuchungen

erweiterte.<sup>171</sup> Die nachfolgenden Ergebnisse basieren auf diesen Untersuchungen. Für die der Inhibition zugrunde liegende Theorie sei auf das Kapitel 1.3.2 der Einleitung verwiesen.

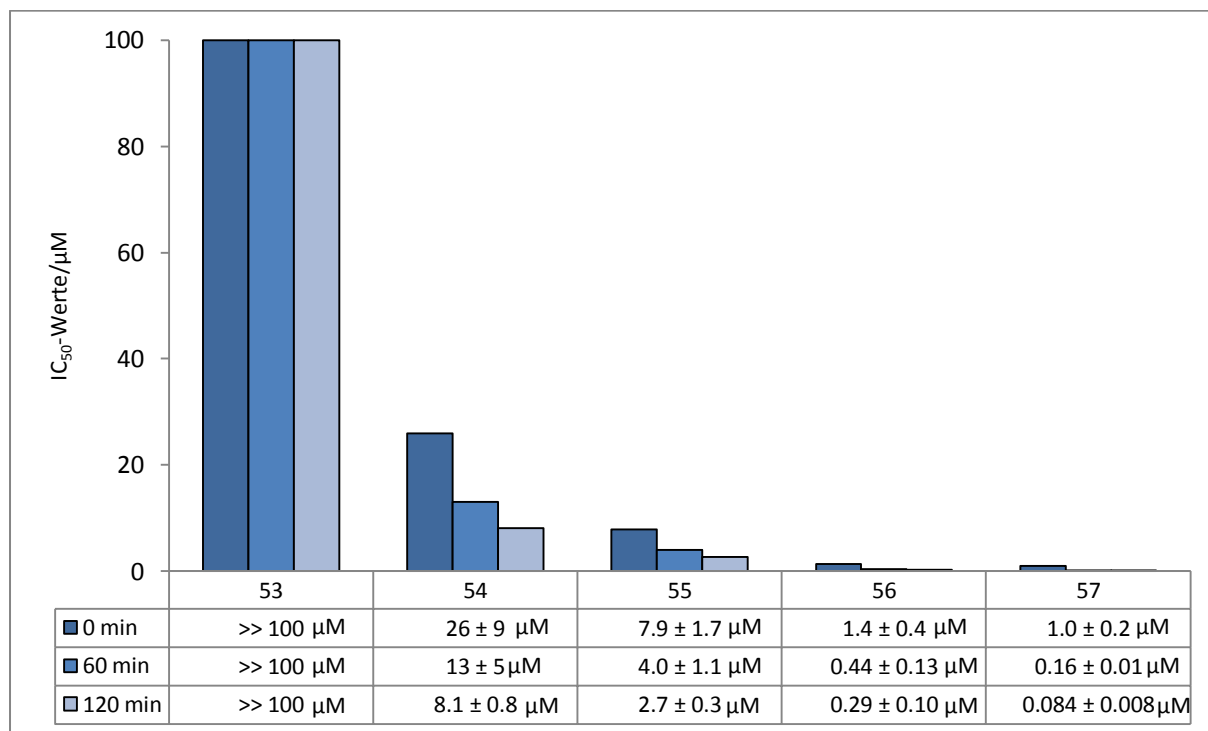
In Tabelle 4 sind die IC<sub>50</sub>-Werte der Inhibitoren bei verschiedenen Belichtungszeiten wiedergegeben. Die IC<sub>50</sub>-Werte ohne Belichtung (erste Reihe) wurden schon im vorangegangenen Kapitel diskutiert. Nach Inkubationszeiten von 60 Minuten bzw. 120 Minuten unter Bestrahlung mit Licht ( $\lambda > 400$  nm) sanken die IC<sub>50</sub>-Werte um mehr als eine Größenordnung – dies war auch dann der Fall, wenn der Komplex das Enzym nur schlecht oder gar nicht inhibiert. Nach noch längerer Belichtung war die Änderung der IC<sub>50</sub>-Werte vergleichsweise gering. Die Quantenausbeuten der Singulett-Sauerstoff-Produktion der Ruthenium(II)-Komplexe wurde experimentell untersucht und lagen in derselben Größenordnung wie jene von [Ru(bpy)<sub>3</sub>]<sup>2+</sup>.<sup>171</sup> Trotzdem hatten Inhibitoren mit einer hohen Affinität einen deutlichen Vorteil: Der Inhibitor **53** hatte nach einer Inkubationszeit von 120 Minuten unter Bestrahlung nur einen IC<sub>50</sub>-Wert von 11  $\mu$ M, während der bessere Inhibitor **57** auf 130 nM kam.



**Tabelle 4** Bestimmung der IC<sub>50</sub>-Werte für die Ruthenium(II)-Komplexe **53-57** bei verschiedenen Belichtungszeiten ( $\lambda > 400$  nm) ohne Zugabe von Natriumazid. Der Assay wurde bei einer Trypsinkonzentration von 109 nM durchgeführt. Als Substrat wurde L-Bapa (548  $\mu$ M) verwendet.

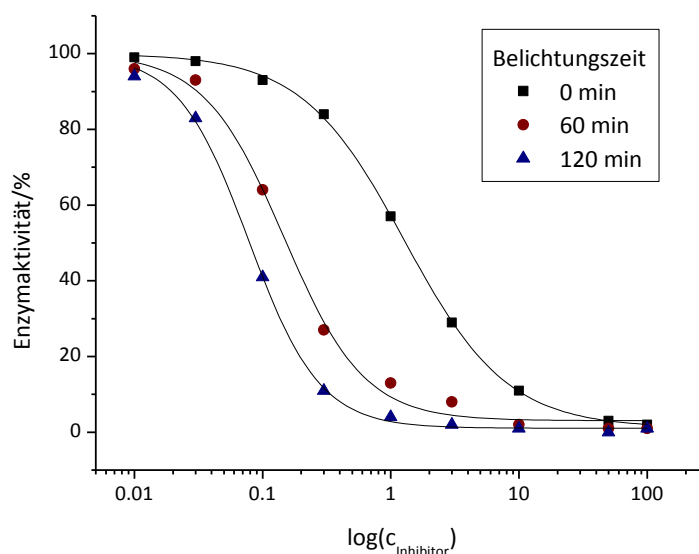
Um die Bedeutung der Bindung an die Enzytasche deutlicher herauszuarbeiten, wurde die Diffusionsreichweite von Singulett-Sauerstoff limitiert, indem der Lösung ein Singulett-Sauerstoff-Quencher hinzugegeben wurde. Dies spiegelt auch die natürlichen Bedingungen in der Zelle wieder, in welcher die mittlere Diffusionsreichweite, bedingt durch die Zusammensetzung der Zellflüssigkeit, sehr kurz ist (vgl. Einleitung). Bei dem eingesetzten Singulett-Sauerstoff-

Quencher handelte es sich um Natriumazid. Dieses kann mit Sauerstoff einen Ladungs-Transfer-Komplex bilden, in dem Ladungsanteile temporär übertragen werden. Beim Zerfall des Ladungs-Transfer-Komplexes wird Triplett-Sauerstoff und Natriumazid im angeregten Zustand freigesetzt, so dass in dieser Reaktion kein Sauerstoff oder Natriumazid chemisch umgesetzt wird (daher: physikalisches Quenchen).<sup>172-174</sup>



**Tabelle 5** Bestimmung der  $IC_{50}$ -Werte für die Ruthenium(II)-Komplexe **53-57** bei verschiedenen Belichtungszeiten ( $\lambda > 400$  nm) bei Zugabe von Natriumazid. Der Assay wurde bei einer Trypsinkonzentration von 109 nM durchgeführt. Als Substrat wurde L-Bapa (548  $\mu$ M) verwendet.

In Tabelle 5 sind die Ergebnisse der CALI-Experimente bei Zugabe von Natriumazid aufgeführt. Es ist deutlich zu erkennen, dass Inhibitoren mit niedriger Affinität weniger durch die Belichtung profitierten. Insbesondere bei Inhibitor **53** war in Gegenwart von Natriumazid auch bei längerer Belichtung keine inhibierende Wirkung im Konzentrationsbereich des Assays festzustellen. Dies war zu erwarten, da in aufgrund der kurzen Diffusionsreichweite nur Singulett-Sauerstoff, der in der unmittelbaren Umgebung der Enzymtasche erzeugt wird, schädigend wirkt – da Komplex **53** nicht in der Enzymtasche bindet, sollte auch keine Enzymschädigung zu beobachten sein. Ruthenium(II)-Komplex **57** wies nach zwei Stunden Belichtung die höchste Inhibition mit einem  $IC_{50}$ -Wert von 84 nM auf. Für diese Verbindung sind die  $IC_{50}$ -Kurven bei verschiedenen Belichtungszeiten in Abbildung 27 dargestellt.

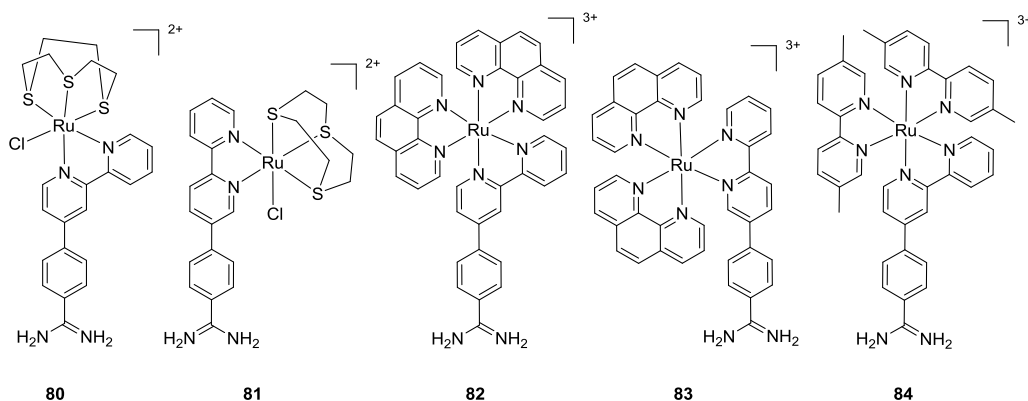


**Abbildung 27** IC<sub>50</sub>-Kurven für Trypsin von Komplex **57** bei verschiedenen Belichtungszeiten in Gegenwart von Natriumazid (100 mM). Der Assay wurde bei einer Trypsinkonzentration von 109 nM durchgeführt. Als Substrat wurde L-Bapa (548  $\mu$ M) verwendet. Es wurde die erhaltene Enzymaktivität (y-Achse, linear) gegen die Inhibitor-Konzentration (x-Achse, logarithmisch) aufgetragen. Die IC<sub>50</sub>-Konzentration kann bei einer Enzymaktivität von 50% abgelesen werden.

Der Tabelle ist ebenfalls zu entnehmen, dass Natriumazid zumindest einen geringfügigen Einfluss auf die Enzymaktivität hatte, da die IC<sub>50</sub>-Werte ohne Belichtung durchgehend etwas niedriger waren als die entsprechenden Werte ohne Zugabe von Natriumazid. Die Ursache hierfür ist nicht geklärt, der Effekt ist aber im Vergleich zur Verstärkung der Inhibition durch Belichtung relativ schwach. Auffallend ist auch der vergleichsweise hohe IC<sub>50</sub>-Wert von 290 nM von Komplex **56**. Obwohl die IC<sub>50</sub>-Werte der Komplexe **56** und **57** ohne Belichtung nur geringfügig abwichen, unterschieden sich die IC<sub>50</sub>-Werte nach zwei Stunden Belichtung um den Faktor 3.5. Eine plausible Erklärung ist, dass weniger Sauerstoff an den Komplex **56** diffundiert, oder dass die Koordinationssphäre einige sensitive Aminosäuren abschirmt. Insgesamt war die Erhöhung der Inhibition durch Belichtung in Gegenwart von Natriumazid um mehr als eine Größenordnung bei Komplex **57** sehr zufriedenstellend.

### 3.1.4 Optimierung von Ruthenium(II)-Inhibitoren durch Kombinatorische Chemie

In Abschnitt 3.1.2 konnte gezeigt werden, welche Pharmakophor-Liganden sich am besten für die Inhibition von Trypsin eignen. Bisher wurde allerdings nicht untersucht, wie sich die anderen Liganden auf die Inhibition auswirken. In Abbildung 28 sind einige Derivate mit den Amidiniumsalz-Liganden **66** und **76** dargestellt, bei welchen 1,4,7-Trithiacyclononan, 5,5'-Dimethyl-2,2'-bipyridin und 1,10-Phenanthrolin statt 2,2'-Bipyridin verwendet wurde.



**Abbildung 28** Inhibitoren von Trypsin. Die Hexafluorophosphat-Anionen sind nicht dargestellt.

Die Komplexe **80** und **81** wurden dargestellt, indem Tris(acetonitril)(1,4,7-trithiacyclononan)-ruthenium(II)-Hexafluorophosphat und der entsprechende Ligand 18 Stunden bei 85 °C in Dimethylformamid erwärmt wurden. Die Komplexe **82–84** wurden prinzipiell analog zu den entsprechenden Ruthenium(II)-Komplexen **54** und **56** synthetisiert. Statt *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(bpy)<sub>2</sub>] wurde der entsprechende Phenanthrolin- bzw. 5,5'-Dimethyl-2,2'-bipyridin-Vorläuferkomplex verwendet (vgl. experimenteller Teil). In Tabelle 6 sind die Ausbeuten und IC<sub>50</sub>-Werte der Verbindungen wiedergegeben.

	<b>80</b>	<b>81</b>	<b>82</b>	<b>83</b>	<b>84</b>
Ausbeute	17 %	14 %	21 %	13 %	59 %
IC <sub>50</sub> -Wert (Trypsin)	5.5 µM	100 µM	13 µM	14 µM	5.6 µM
IC <sub>50</sub> -Wert (Thrombin)	110 µM	99 µM	20 µM	32 µM	-

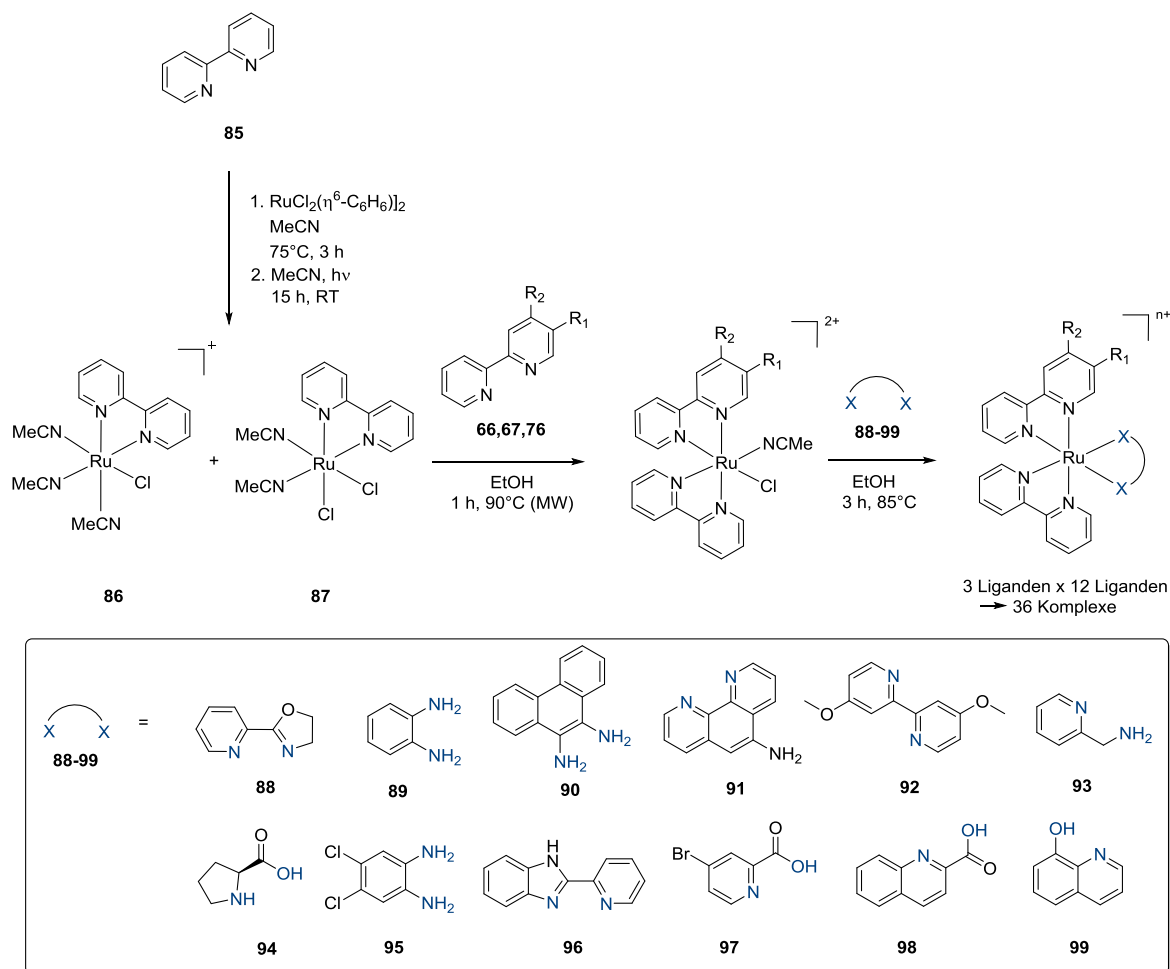
**Tabelle 6** Ausbeuten und IC<sub>50</sub>-Werte der Komplexe **80–84**. Der Assay wurde bei Enzymkonzentrationen von 109 nM (Trypsin) bzw. 146 nM (Thrombin) durchgeführt. Als Substrat wurde L-Bapa (548 µM) verwendet.

Im Allgemeinen war die Inhibition der Derivate **80–84** deutlich geringer als die Bipyridin-Komplexe **54** und **56**, so dass sich durchaus ein Einfluss der Koordinationssphäre feststellen lässt. Bemerkenswert ist die hohe Selektivität von Inhibitor **80** gegenüber Thrombin. Sterische Gründe sind unwahrscheinlich, da die Koordinationssphäre vergleichsweise klein ist. Inwieweit spezifische Wechselwirkungen für die hohe Selektivität verantwortlich sind, ist bisher jedoch nicht geklärt.

Während diese Derivate zeigen konnten, dass die Koordinationssphäre einen deutlichen Einfluss auf die Affinität der Inhibitoren zu den Enzymen hat, war auf diesem Weg eine systematische Untersuchung der Struktur-Affinitäts-Beziehung nicht sinnvoll. Um das Inhibitor-Design weiter zu optimieren, wurden zwei Ansätze in Betracht gezogen: Rationales Design oder ein *Screening*-Verfahren. Für das rationale Design der Koordinationssphäre des Liganden sind die Ergebnisse der bisherigen molekularen Modellierung nicht hinreichend aussagekräftig. Falls eine Proteinkristallstruktur des Bipyridin-Komplexes in der Enzymtasche vorläge, könnte man die Wechselwirkungen des Inhibitors mit der Enzymtasche studieren und basierend darauf das Design des Inhibitors optimieren. Mit dieser Absicht wurde in einer Kooperation mit E. Rühmann aus der Arbeitsgruppe Klebe versucht, Trypsin mit verschiedenen Inhibitoren zu co-kristallisieren. Hierbei wurden sowohl im Arbeitskreis Klebe als auch im Arbeitskreis Meggers durch K. Kräling und mich Proteinkristalle aus einer Enzym-Inhibitor-Lösung isoliert (*hanging drop*-Verfahren). Die darauffolgende Untersuchung am Synchrotron ergab zwar eine hochaufgelöste Struktur von Trypsin (1.8 Å), jedoch ohne den Inhibitor in der Enzymtasche. Dies ist nicht ungewöhnlich, sondern zeigt nur, dass der Inhibitor entweder eine nicht hinreichend hohe Affinität hat, oder dass das Enzym unter den Kristallisationsbedingungen bevorzugt ohne Inhibitor kristallisiert. Letzteres kann unter anderem an der Packungsdichte des Proteins innerhalb der Kristallstruktur liegen. Da es sich um ein Kristallisations-Gleichgewicht handelt, spielen vermutlich beide Ursachen eine Rolle.

Die Alternative zum rationalen Design war ein *Screening* von möglichst vielen Derivaten. Hierbei wäre eine klassische Synthese und Isolierung von möglichst vielen Komplexen sehr aufwändig, so dass stattdessen auf die Methoden der kombinatorischen Chemie zurückgegriffen wurde. In diesem Teil des Projektes wurde mit G. Benedek aus dem Arbeitskreis Meggers zusammengearbeitet. Im Folgenden wird beschrieben, wie die Komplexe in einem kombinatorischen Verfahren in Mikrotiterplatten synthetisiert und anschließend biochemisch evaluiert wurden. Die Darstellung des Komplexgemisches **86/87** erfolgte photochemisch ausgehend von Di- $\mu$ -chloridobis[( $\eta^6$ -benzol)chloridoruthenium(II)] und 2,2'-Bipyridin (vgl. Schema 11).<sup>175</sup> Anschließend wurde das Komplexgemisch **86/87** im Mikrowellenreaktor mit den Pharmakophor-Liganden **66**, **67** oder **76** zu dem jeweiligen Komplex mit zwei bidentaten Liganden umgesetzt. Die Produkte wurden nicht isoliert, sondern die Edukte so kalkuliert, dass bei einer quantitativen Umsetzung zum Produktkomplex 20 mM Lösungen entstanden. Anschließend wurden diese Lösungen in einer Mikrotiterplatte (96 wells) mit einer 20 mM Lösung der Liganden **88–99** umgesetzt, so dass bei quantitativer Ausbeute eine 10 mM Lösung des finalen Komplexes mit drei bidentaten Liganden zu erwarten war. Die Konzentration wurde

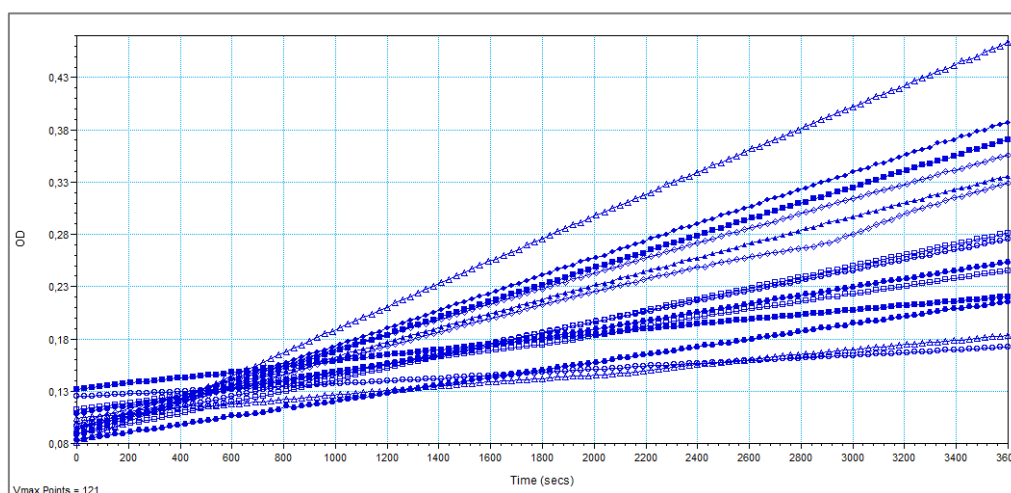
auf den biochemischen Assay zugeschnitten, der auf einer 10 mM Stammlösung des Inhibitors basiert. Ausgehend von den drei Pharmakophor-Liganden **66**, **67** und **76** wurden so drei Ruthenium(II)-Komplexe mit zwei bidentaten Liganden synthetisiert und diese mit zwölf kommerziell erhältlichen bidentaten Liganden (**88-99**) zu max. 36 Komplexen mit drei bidentaten Liganden umgesetzt.



**Schema 11** Kombinatorische Chemie mit Ruthenium(II)-Komplexen. Die 36 Kombinationsmöglichkeiten der Liganden werden aus Platzgründen nicht einzeln aufgeführt. Die Chlorid-Gegenionen sind nicht dargestellt. Während das Komplexgemisch **86/87** im präparativen Maßstab synthetisiert und isoliert wurde, erfolgte die nachfolgende Stufe in der Mikrowelle, ohne Isolierung des Produktes, bei einer Konzentration der Reaktanden von 20 mM. Die letzte Stufe wurde in einer Mikrotiterplatte bei einer Konzentration der Reaktanden von ca. 10 mM durchgeführt.

Es war nicht davon auszugehen, dass die beschriebenen Reaktionen tatsächlich in quantitativer Ausbeute erfolgten. Die Grundannahme lautet: Falls eine der erhaltenen Produkt-Lösungen in dem Enzym-Assay eine deutlich verbesserte Inhibition aufweist, ist dies auf eine bessere Inhibition des Komplexes und nicht auf Differenzen in der Ausbeute zurückzuführen. Da dies nicht ohne Weiteres vorausgesetzt werden konnte, war es notwendig, die ‚Hits‘ des Screenings anschließend zu isolieren, um die höhere Inhibition zu verifizieren. Auch wenn in dem Screening keine Quantifizierung der Ausbeuten möglich war, sollte zumindest sichergestellt werden, dass

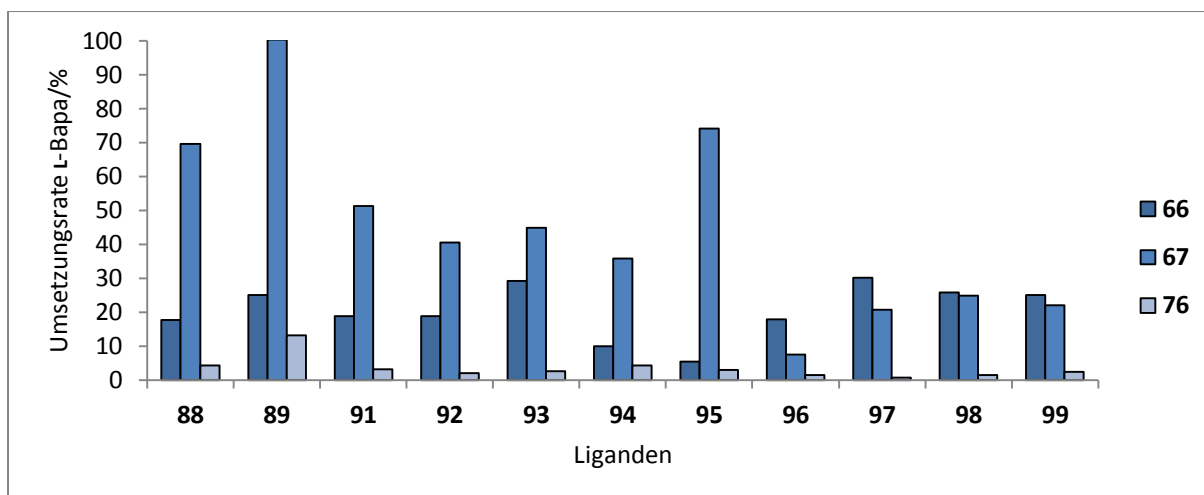
die gewünschten Komplexe überhaupt entstanden waren. Der Nachweis erfolgte in diesem Fall durch LC-MS-Messungen im ESI(+)-Modus mit den Proben der Mikrotiterplatte. Da die Komplexe positiv geladen sind, war dieser Nachweis auch im Allgemeinen zuverlässig. Dabei konnte kein Komplex mit dem Liganden **90** nachgewiesen werden, so dass dieser von allen weiteren Betrachtungen ausgeschlossen wurde. Die direkte Bestimmung aller IC<sub>50</sub>-Werte mit den Proben der Mikrotiterplatte wäre zwar möglich, würde aber einen unverhältnismäßigen Aufwand an Zeit und Material darstellen. Weiterhin wären die IC<sub>50</sub>-Werte nur sehr eingeschränkt aussagekräftig, da die tatsächlichen Ausbeuten der vorrangigen Reaktionen unbekannt sind.



**Abbildung 29** Kinetische Untersuchung der Freisetzung von *p*-Nitroanilin durch Absorptionsmessungen ( $\lambda = 420$  nm). Der abgebildete Graph ist dem zweiten Versuch der kombinatorischen Chemie entnommen (siehe unten). Die kinetische Messung erfolgte bei einer Trypsinkonzentration von 109 nM, wobei das Substrat L-Bapa (548  $\mu$ M) verwendet wurde. Die Konzentration der Inhibitoren betrug jeweils 10  $\mu$ M (falls von quantitativen Ausbeuten ausgegangen wird).

Stattdessen wurden, ausgehend von den Lösungen der Mikrotiterplatte (10 mM), verdünnte Lösungen der Komplexe (10  $\mu$ M) mit dem Enzym und dem Substrat L-Bapa angesetzt. L-Bapa wird wie bereits beschrieben (vgl. Kapitel 3.1.1) durch Trypsin gespalten und setzt dabei *p*-Nitroanilin frei. Die Freisetzung der gelben Verbindung lässt sich photometrisch ( $\lambda = 420$  nm) verfolgen, so dass eine Abschätzung der Enzymaktivität über die Umsetzungsrate von L-Bapa ermöglicht wird. In Abbildung 29 ist eine solche kinetische Messung dargestellt. Die Umsetzungsrate der 33 Komplexe wurden auf den schwächsten Inhibitor normiert und sind in Abbildung 30 wiedergegeben.

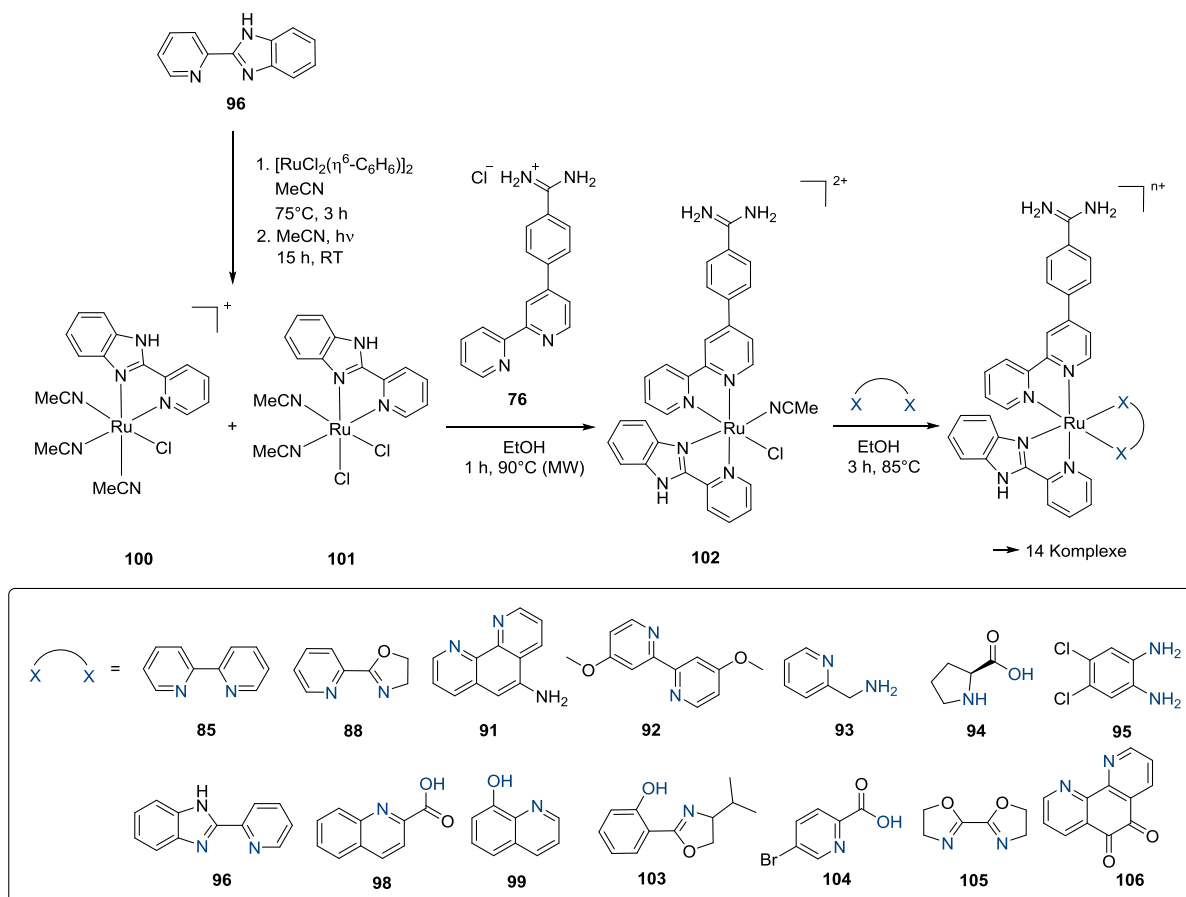




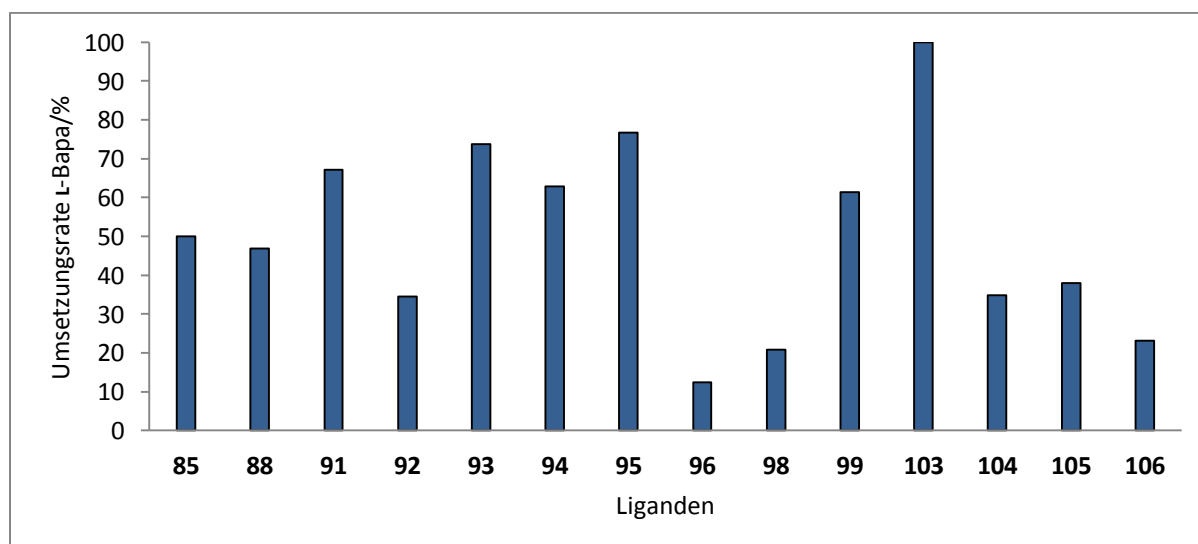
**Abbildung 30** Relative Umsetzungsrate von L-Bapa in Lösungen mit den durch die kombinatorische Chemie erhaltenen Komplexe. Die Konzentration der Komplexe betrug ca. 10  $\mu\text{M}$  (falls von quantitativen Ausbeuten in der Synthese ausgegangen wird). Es ist die Kombination der Liganden **66**, **67** und **76** der ersten Stufe mit den Liganden **88-99** der zweiten Stufe angegeben (vgl. Schema 11). Die Enzymaktivität wurde auf die Lösung mit der niedrigsten Inhibition von Trypsin normiert (100%). Die den Ergebnissen zugrunde liegende kinetische Messung erfolgte bei einer Trypsinkonzentration von 109 nM, wobei das Substrat L-Bapa (548  $\mu\text{M}$ ) verwendet wurde.

In Abbildung 30 ist zu erkennen, dass Komplexe, die den Pharmakophor-Ligand **76** enthalten, eine relativ gute Inhibition aufweisen. Bei den anderen Liganden sind insbesondere die Umsetzungsrate von Komplexen mit dem Ligand **96** recht niedrig. Aber auch der Ligand **97** zeigt in Kombination mit dem Pharmakophor-Liganden **76** eine sehr starke Inhibition. Dies ist möglicherweise auf die durch den monoanionischen Liganden verminderte Gesamtladung des Komplexes zurückzuführen und wird später in Kapitel 3.1.5 genauer untersucht.

Basierend auf den Ergebnissen dieser Versuche wurde beschlossen, einen zweiten Satz an Komplexen mit dem Amidiniumsalz-Ligand **76** und Ligand **96** zu generieren. Mithilfe der kombinatorischen Chemie sollte nun der dritte Ligand optimiert werden. Der ursprüngliche Satz der kommerziell erhältlichen Liganden wurde modifiziert und auf 14 Liganden erweitert. Die Durchführung erfolgte analog zum ersten Versuch der kombinatorischen Chemie. Auch in diesem zweiten Versuch zeigte der Komplex mit Ligand **96** die besten Inhibitionseigenschaften. Die Reaktionsschemata und Ergebnisse des zweiten Ansatzes der kombinatorischen Chemie sind in Schema 12 und Abbildung 31 aufgeführt.

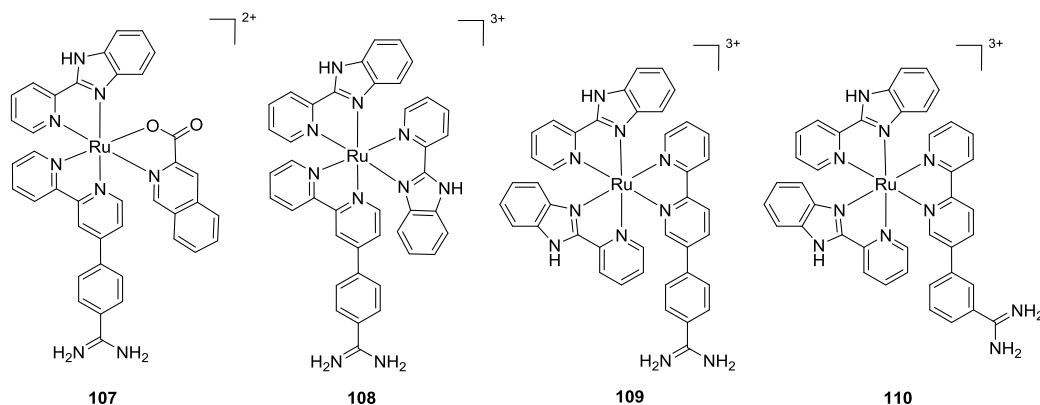


**Schema 12** Kombinatorische Chemie ausgehend von den Liganden **96** und **76**. Die Chlorid-Gegenionen sind nicht dargestellt. Während das Komplexbgemisch **100/101** im präparativen Maßstab dargestellt und isoliert wurde, erfolgte die nachfolgende Stufe in der Mikrowelle, ohne Isolierung des Produktes, bei einer Konzentration der Reaktanden von 20 mM. Die letzte Stufe wurde in einer Mikrotiterplatte bei einer Konzentration der Reaktanden von ca. 10 mM durchgeführt.



**Abbildung 31** Relative Umsetzungsrate von L-Bapa bei der Inhibition von Trypsin mit den Lösungen der kombinatorischen Chemie in Abhängigkeit von den eingesetzten Liganden. Die Umsetzungsrate wurde auf die Lösung mit der niedrigsten Inhibition von Trypsin normiert (100%). Die den Ergebnissen zugrunde liegende kinetische Messung erfolgte bei einer Trypsinkonzentration von 109 nM, wobei das Substrat L-Bapa (548  $\mu$ M) verwendet wurde. Die Konzentration der Inhibitoren betrug ca. 10  $\mu$ M (falls von quantitativen Ausbeuten in der Synthese ausgegangen wird).

Da in beiden Versuchen der kombinatorischen Chemie der Ligand **96** die besten Eigenschaften bei der Inhibition von Trypsin aufwies, wurde der Komplex **108** synthetisiert. Um einen Vergleich zu ermöglichen, wurden auch die Komplexe **109** und **110** mit den beiden anderen Amidiniumsalz-Liganden **66** und **67** dargestellt. Weiterhin wurde auch der zweitbeste Inhibitor **107** der zweiten kombinatorischen Chemie mit Ligand **98** synthetisiert. Die Darstellung erfolgte weitgehend analog zu den Synthesen in Schema 12, wobei nun auch der zweite Schritt in einem Mikrowellenreaktor durchgeführt wurde. Der Ansatz wurde auf einen präparativen Maßstab erhöht und das Produkt anschließend säulenchromatographisch gereinigt. Es wurden Ausbeuten von 16–26 % erzielt (vgl. experimenteller Teil).



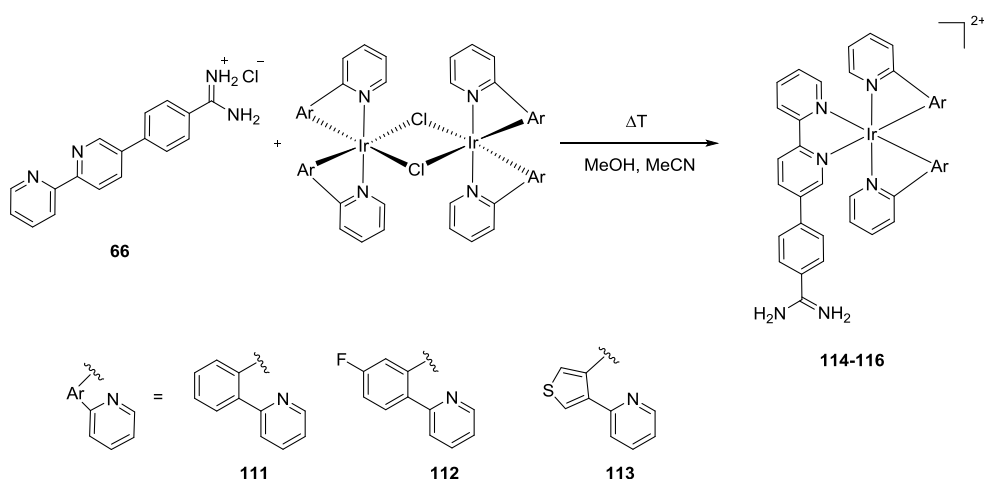
**Abbildung 32** Komplexe, die basierend auf den Ergebnissen der kombinatorischen Chemie für die Synthese ausgewählt wurden. Die Hexafluorophosphat-Anionen sind nicht dargestellt.

Zusätzlich wurden mit den (nicht aufgearbeiteten) Proben des zweiten Ansatzes der kombinatorischen Chemie die  $IC_{50}$ -Werte der Komplexe **107** und **108** bestimmt. Dieser stichprobenartige Test sollte einen Vergleich mit den  $IC_{50}$ -Werten der isolierten Komplexe ermöglichen und so eine Einschätzung der Validität der Ergebnisse der kombinatorischen Chemie erleichtern. Die Lösung der Mikrotiterplatte ergab mit Verbindung **107** einen  $IC_{50}$ -Wert von  $3.7 \mu M$  für die Inhibition von Trypsin. Der anschließend synthetisierte und gereinigte Komplex wies einen  $IC_{50}$ -Wert von  $2.1 \mu M$  auf. Für Verbindung **108** wurde während der kombinatorischen Chemie ein  $IC_{50}$ -Wert von  $0.84 \mu M$  bestimmt und später, nach Isolierung des Komplexes, ein  $IC_{50}$ -Wert von  $1.0 \mu M$ . Diese relativ geringen Abweichungen der  $IC_{50}$ -Werte lassen vermuten, dass sich die Ergebnisse der kombinatorischen Chemie gut auf die isolierten Komplexe übertragen lassen. Die  $IC_{50}$ -Werte der Komplexe **109** und **110** (die nicht mithilfe der kombinatorischen Chemie dargestellt wurden) betrugen  $2.7 \mu M$  bzw.  $8.4 \mu M$ . Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der Ligand **96** bei allen drei abgeleiteten Komplexen in einer um den Faktor zwei bis drei höheren Inhibition als der entsprechende Komplex mit Bipyridin-Liganden resultierte.

Am Beispiel der Komplexe in Abbildung 32 soll noch einmal ein wichtiger Aspekt hervorgehoben werden: Der Komplex **107** hat 16 mögliche Stereoisomere (acht chirale Paare) und die Komplexe **108–110** haben je zehn mögliche Stereoisomere (fünf chirale Paare). Die Anzahl der maximal möglichen Stereoisomere von oktaedrischen Komplexen kann anhand von Bailar-Tabellen bestimmt werden.<sup>32</sup> Es ist unklar, wie viele Diastereomere tatsächlich gebildet wurden und welchen Anteil die einzelnen Stereoisomere an der Gesamtinhibition haben. Bei dieser potentiellen Vielzahl an Stereoisomeren ist eine molekulare Modellierung der Komplexe in der Enzymtasche schwierig. So lässt sich zwar feststellen, dass sich die kombinatorische Chemie in diesem Fall nutzen lässt, um eine moderate Verbesserung der Inhibition zu erzielen, aber für die genauere Untersuchung der Struktur-Affinitätsbeziehung zwischen Enzym und Inhibitor eine wohldefinierte Stereokonfiguration der Komplexe nötig ist. Wie diese erreicht werden kann, wird im nächsten Kapitel am Beispiel von Iridium(III)-Komplexen diskutiert.

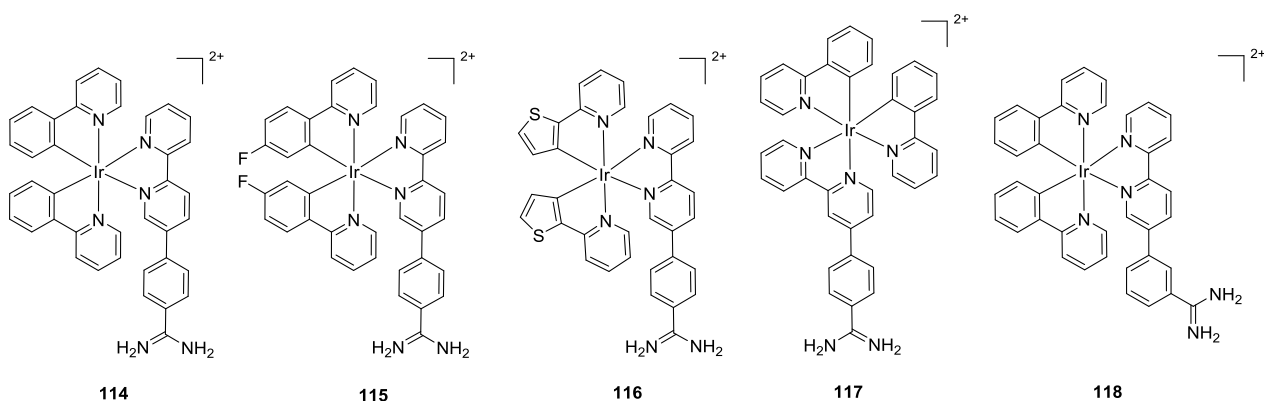
### 3.1.5 Iridium(III)-Inhibitoren und ihre Stereodifferenzierung

Der Wechsel von Ruthenium(II)- zu Iridium(III)-Komplexen war aus mehreren Gründen interessant: Wenn die analogen Iridium(III)-Komplexe mit 2-Phenylpyridinato-Liganden (ppy) statt der 2,2'-Bipyridin-Liganden (bpy) dargestellt werden, ist die Gesamtladung der Komplexe geringer. Wie sich schon in den Ergebnissen der Versuche der kombinatorischen Chemie angedeutet hatte, könnte dies für eine höhere Affinität zur hydrophoben Enzymtasche sorgen. Der Vorläuferkomplex  $[\text{IrCl}_2(\text{ppy})]_2$  (**111**) liegt racemisch vor (die meso-Form tritt aus sterischen Gründen nicht auf), wobei die beiden Ir-C-Bindungen einen starken trans-Effekt ausüben, so dass sie den verbrückenden Chlorido-Liganden gegenüberstehen.<sup>176</sup> Diese Anordnung bleibt auch bei der Umsetzung mit 2,2'-Bipyridin-Derivaten erhalten, so dass bei den Iridium(III)-Komplexen **114–116** eine trans-Stellung der Ir-C-Bindungen ebenfalls vermieden wird. Dies reduziert die Anzahl der möglichen Stereoisomere auf zwei Enantiomere je Komplex und erlaubt es, gezieltere Modifikationen der Liganden durchzuführen als bei den Ruthenium(II)-Komplexen. In Schema 13 ist die Synthese der Iridium(III)-Komplexe **114–116** dargestellt.



**Schema 13** Darstellung der racemisch vorliegenden Iridium(III)-Komplexe **114–116** ausgehend von den Vorläuferkomplexen **111–113**. Die Hexafluorophosphat-Anionen sind nicht dargestellt.

Bei den Synthesen der Komplexe **117** und **118** wurde analog vorgegangen. Die Liganden **67** und **76** wurden dabei mit dem Vorläuferkomplex **111** umgesetzt. Die Synthesemethode ist nicht enantioselektiv, so dass die Komplexe **114–118** in Form von racemischen Gemischen erhalten wurden.



**Abbildung 33** Iridium(III)-Komplexe mit den Liganden **66**, **67** und **76**. Die Komplexe liegen racemisch vor und die Hexafluorophosphat-Anionen sind nicht dargestellt.

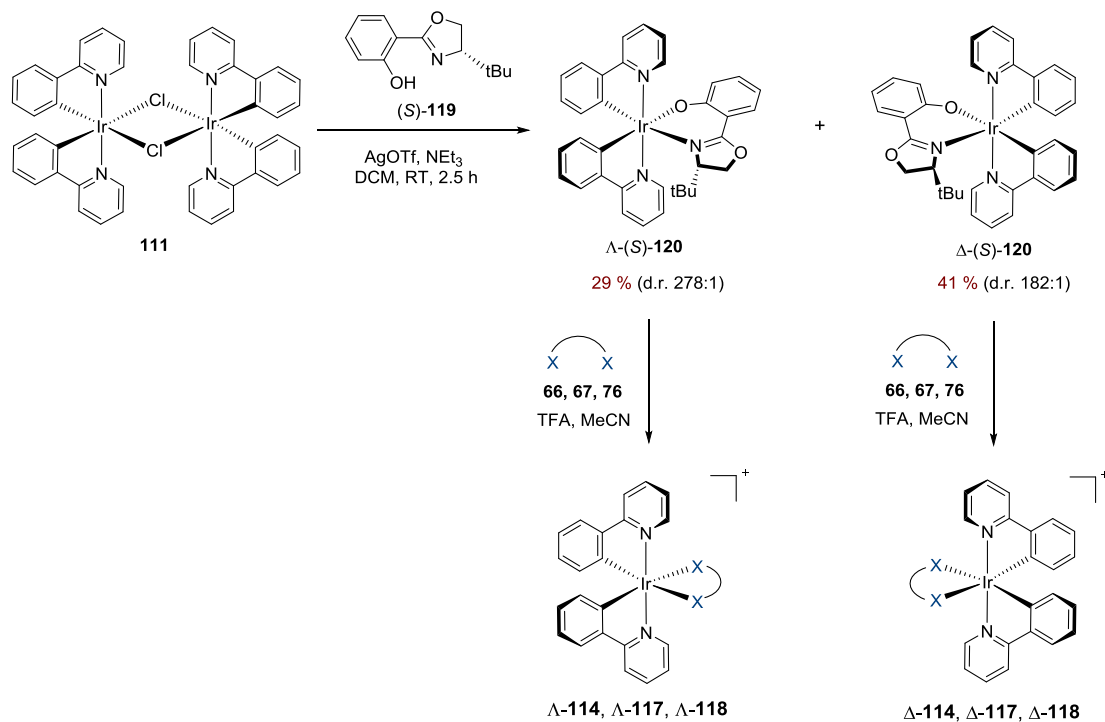
Die Ausbeuten der Komplexbildungsreaktionen sind in Tabelle 7 aufgeführt. Ebenfalls aufgeführt sind die  $IC_{50}$ -Werte der Komplexe für Trypsin und Thrombin. Die Komplexe **114** und **117** zeigten  $IC_{50}$ -Werte für Trypsin von 870 nM bzw. 910 nM; dies lag deutlich unter den Werten für die strukturell ähnlichen Ruthenium(II)-Komplexe **54** und **56**. Der Komplex **118** hatte einen deutlich höheren  $IC_{50}$ -Wert von 18  $\mu$ M für Trypsin, aber einen vergleichsweise geringen  $IC_{50}$ -Wert von 2.4  $\mu$ M für Thrombin.

	<b>114</b>	<b>115</b>	<b>116</b>	<b>117</b>	<b>118</b>
Ausbeute	15 %	67 %	43 %	50 %	33 %
$IC_{50}$ -Wert (Trypsin)	870 nM	1.4 $\mu$ M	1.1 $\mu$ M	910 nM	18 $\mu$ M
$IC_{50}$ -Wert (Thrombin)	9.0 $\mu$ M	9.4 $\mu$ M	9.9 $\mu$ M	24 $\mu$ M	2.4 $\mu$ M

**Tabelle 7** Ausbeuten und  $IC_{50}$ -Werte der Komplexe **114–117**. Der Assay wurde bei Enzymkonzentrationen von 109 nM (Trypsin) bzw. 146 nM (Thrombin) durchgeführt. Als Substrat wurde L-Bapa (548  $\mu$ M) verwendet.

Bei den übrigen Komplexen wurde Thrombin deutlich schlechter inhibiert als Trypsin – ein Verhalten, dass schon bei den Ruthenium(II)-Komplexen auftrat und diskutiert wurde. Es war nicht ganz unerwartet, dass der Komplex **118** Thrombin etwas besser inhibiert als die anderen Komplexe: Wie in Abbildung 25 gezeigt, wird die Enzymtasche von einer  $\beta$ -Schleife überragt, welcher der Komplex **118** noch am besten ausweichen kann. Die beiden Derivate **115** und **116** von Komplex **114** zeigten keine stark abweichenden  $IC_{50}$ -Werte, so dass der Einfluss der Koordinationssphäre in diesem Fall vergleichsweise gering ist. Insgesamt sind die Trends ähnlich zu den Ruthenium(II)-Komplexen, wobei bedingt durch die geringere Gesamtladung der Komplexe die Inhibition deutlich stärker ausfiel.

In Schema 14 ist die das Syntheseverfahren zur Darstellung der enantiomerenreinen Iridium(III)-Verbindungen wiedergegeben. Die Methode wurde durch M. Helms entwickelt und für die enantioselective Synthese der Komplexe  $\Lambda$ -**114**,  $\Delta$ -**114**,  $\Lambda$ -**117**,  $\Delta$ -**117**,  $\Lambda$ -**118** und  $\Delta$ -**118** verwendet.<sup>177-178</sup>



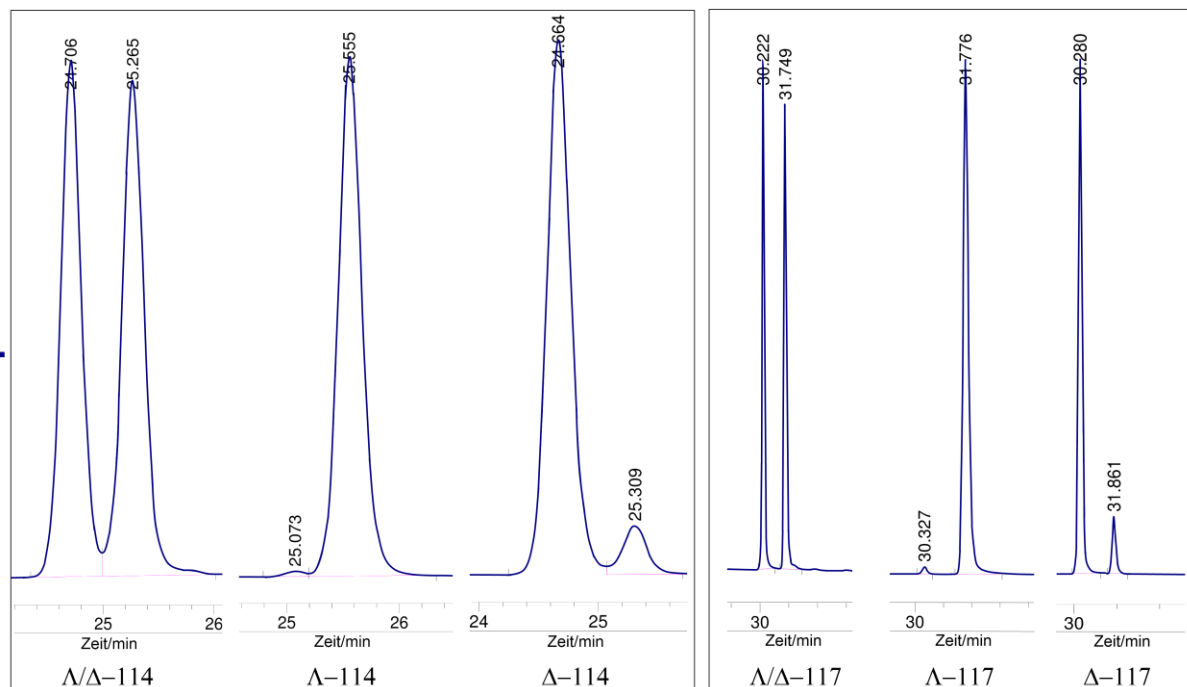
**Schema 14** Enantioselective Darstellung der  $\Lambda$ - und  $\Delta$ -Komplexe nach einer von M. Helms entwickelten Methode. Die Hexafluorophosphat-Anionen sind nicht dargestellt.

(*S*)-5-*tert*-Butyl-2-(2'-hydroxyphenyl)oxazolin (*S*)-**119** wurde mit dem Vorläuferkomplex **111** umgesetzt. Silbertriflat aktiviert dabei den Vorläuferkomplex in Gegenwart von Triethylamin, so dass die Koordination der Liganden unter leicht basischen Bedingungen stattfindet. Die Produkte  $\Lambda$ -(*S*)-**120** und  $\Delta$ -(*S*)-**120** wurden durch Kieselgel-Flash-Chromatographie (Porengröße 60 Å, Fa. Merck) getrennt. Dabei dissoziierte der Ligand **119** teilweise, so dass ein Kompromiss zwischen Trennleistung und Ausbeute gefunden werden musste. Die Diastereomerenverhältnisse (d.r.) wurden über die <sup>1</sup>H-NMR-Analytik bestimmt. Die zweite Stufe erfolgte unter sauren Bedingungen, so dass sich der Ligand (*S*)-**119** löste und durch Ligand **66**, **67** oder **76** unter Erhaltung der Stereokonfiguration des Komplexes ersetzt wurde.

	$\Lambda$ - <b>114</b>	$\Delta$ - <b>114</b>	$\Lambda$ - <b>117</b>	$\Delta$ - <b>117</b>	$\Lambda$ - <b>118</b>	$\Delta$ - <b>118</b>
Ausbeute	16 %	43 %	42 %	30 %	28 %	85 %
e.r.	124 : 1	11 : 1	142 : 1	8 : 1	990 : 1	9 : 1
IC <sub>50</sub> -Wert (Trypsin)	15 μM	0.49 μM	0.47 μM	2.9 μM	23 μM	28 μM

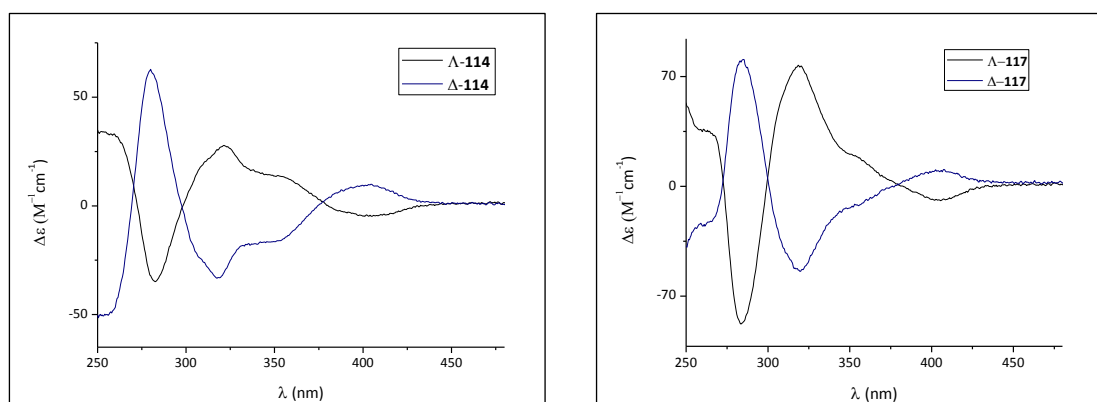
**Tabelle 8** Ausbeuten und IC<sub>50</sub>-Werte der einzelnen Enantiomere von **114**, **117** und **118**. Die Enantiomerenverhältnisse wurden durch HPLC-Messungen bestimmt. Der Assay wurde bei einer Trypsinkonzentration von 109 nM durchgeführt. Als Substrat wurde L-Bapa (548 μM) verwendet.

In Tabelle 8 sind die Ausbeuten der zweiten Stufe, die resultierenden Enantiomerenverhältnisse und die  $IC_{50}$ -Werte für Trypsin aufgeführt. Die Enantiomerenreinheiten wurden durch Separierung mit einer chiralen HPLC-Säule bestimmt. Die HPLC-Spuren der Komplexe **114** und **117** sind in Abbildung 34 wiedergegeben.



**Abbildung 34** HPLC-Spuren der Verbindungen **114** und **117** mit und ohne stereoselektive Synthese. Die racemischen Gemische haben ein Enantiomerenverhältnis von ca. 1:1. Die anderen Enantiomerenverhältnisse lassen sich der Tabelle 8 entnehmen. Bei dem Laufmittel handelt es sich um ein Gemisch aus Acetonitril und Wasser mit 0.1 % TFA. Die genauen Bedingungen der chromatographischen Trennung und die HPLC-Spuren von Verbindung **118** sind im elektronischen Anhang wiedergegeben.

Die Stereokonfiguration der finalen Komplexe konnte aus dem jeweiligen Edukt des letzten Syntheseschrittes ( $\Delta$ -(*S*)-**120** bzw.  $\Lambda$ -(*S*)-**120**) gefolgert werden und wurde für die Enantiomere der Komplexe **114** und **117** durch CD-Spektroskopie mit  $[Ru(bpy)_3]^{2+}$  als Referenz bestätigt (Abbildung 35).

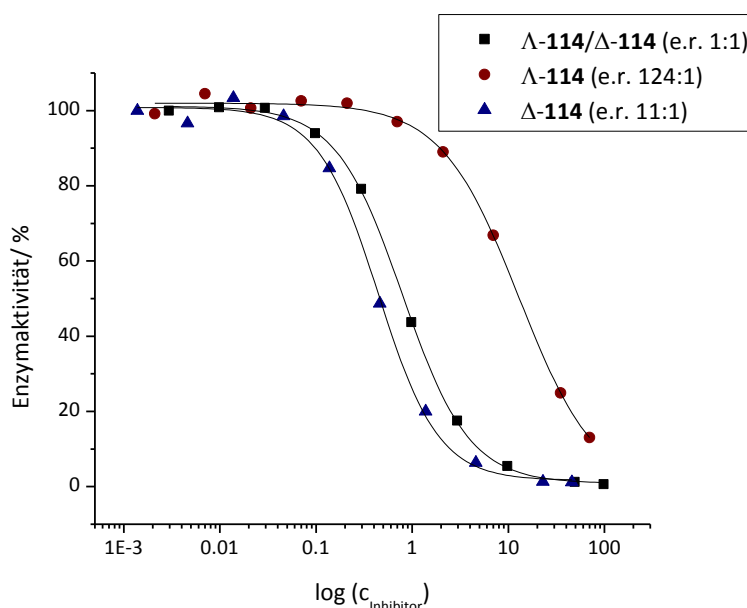


**Abbildung 35** CD-Spektren der Komplexe **114** und **117**. Die Spektren der Komplexe mit identischer Konfiguration zeigen einen analogen Verlauf. Die CD-Messungen wurden in DMSO bei einer Konzentration von 100  $\mu$ M vorgenommen.



Auffällig ist, dass die Enantiomerenreinheit der  $\Delta$ -Verbindungen durchgehend niedriger ist. Hierbei ist anzumerken, dass die Substitution des Auxiliars im Gegensatz zur ursprünglichen Methode von M. Helms aufgrund der schlechten Löslichkeit der Liganden **66**, **67** und **76** in Acetonitril bei 115 °C durchgeführt wurde. Dies führte vermutlich zu einer partiellen Racemisierung.

Dessen ungeachtet erlaubten die erreichten Enantiomerenreinheiten eine Evaluierung der biologischen Aktivität. Die beiden Stereokonfigurationen von Komplex **118** zeigten keinen deutlichen Unterschied in der Affinität für Trypsin. Dass die geringfügige Abweichung im Bereich der systematischen und/oder statistischen Fehler lag, kann daran festgemacht werden, dass das racemische Gemisch einen  $IC_{50}$ -Wert von 18  $\mu\text{M}$  hatte – theoretisch müsste der Wert zwischen den  $IC_{50}$ -Werten der Enantiomere liegen (vgl. Tabelle 8). Da der Komplex eine höhere Affinität für Thrombin zeigte, wurden hier ebenfalls die  $IC_{50}$ -Werte bestimmt. Auch hier war die Differenz der  $IC_{50}$ -Werte für  $\Lambda$ -**118** mit 3.2  $\mu\text{M}$  und  $\Delta$ -**118** mit 2.7  $\mu\text{M}$  relativ gering. Für die beiden anderen Komplexe sind die Datensätze interessanter: Die  $IC_{50}$ -Werte von  $\Lambda$ -**114** und  $\Delta$ -**114** unterschieden sich um den Faktor 30. Das racemische Gemisch lag mit 870 nM genau in dem Bereich, der theoretisch zu erwarten wäre. Die  $IC_{50}$ -Kurven der beiden Stereokonfigurationen und des Racemats von Komplex **114** sind in Abbildung 36 wiedergegeben.

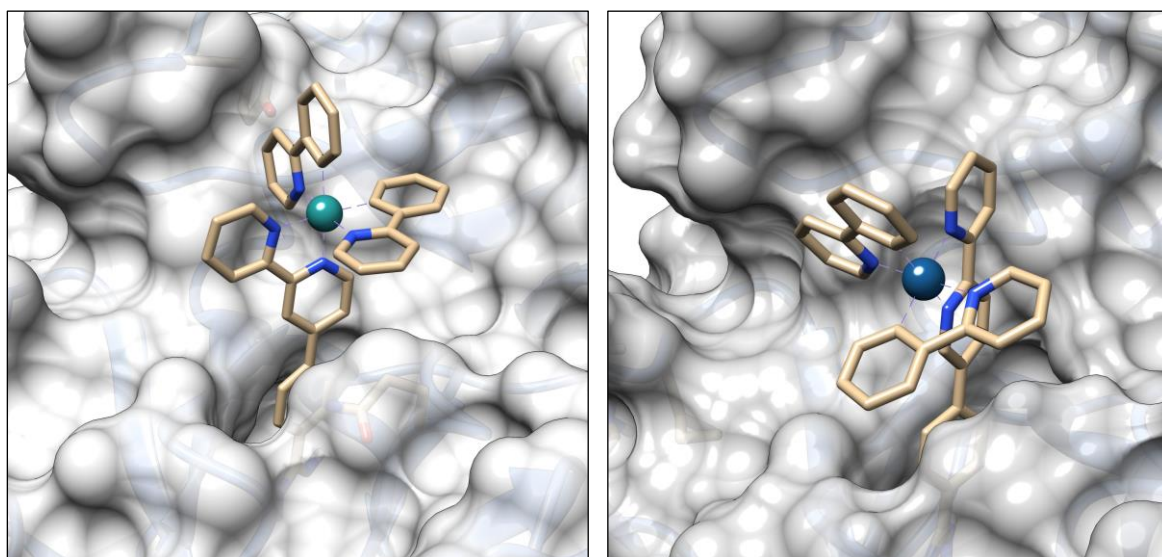


**Abbildung 36**  $IC_{50}$ -Kurven von Komplex **114** in Abhängigkeit von der Stereokonfiguration. Der Assay wurde bei einer Trypsinkonzentration von 109 nM durchgeführt. Als Substrat wurde L-Bapa (548  $\mu\text{M}$ ) verwendet. Es wurde die erhaltene Enzymaktivität (y-Achse, linear) gegen die Inhibitor-Konzentration (x-Achse, logarithmisch) aufgetragen. Die  $IC_{50}$ -Konzentration kann bei einer Enzymaktivität von 50 % abgelesen werden.

Die  $IC_{50}$ -Werte von  $\Lambda$ -**117** und  $\Delta$ -**117** unterschieden sich nur um den Faktor sechs; allerdings spielte hier die Reinheit der Enantiomere eine weitaus größere Rolle. Dass der nanomolare Inhibitor  $\Delta$ -**114** eine relativ geringe Enantiomerenreinheit (e.r. 11:1) aufwies, hatte kaum einen

Einfluss auf den  $IC_{50}$ -Wert. Hier ist eine Abweichung von  $< 10\%$  zu erwarten, da die Inhibitorswirkung der Verunreinigung einfach vernachlässigt werden kann. Wenn dagegen der Inhibitor  $\Delta$ -**117** mit mikromolaren  $IC_{50}$ -Werten eine Verunreinigung von 13% mit dem Inhibitor  $\Lambda$ -**117** mit nanomolaren  $IC_{50}$ -Werten hat, hat dies eine sehr große Auswirkung. Es kann davon ausgegangen werden, dass der tatsächliche  $IC_{50}$ -Wert von (reinem)  $\Delta$ -**117** um ein Mehrfaches höher liegt. Eine Möglichkeit, eine höhere Enantiomerenreinheit zu erreichen, besteht darin, das Syntheseverfahren ausgehend von (*R*)-**119** anzuwenden. Dies wurde aber aufgrund des hohen Aufwands nicht durchgeführt. Das Ziel, eine deutliche Differenz in der Affinität der Enantiomere zur Enzymtasche nachzuweisen, wurde bereits erreicht. Es gibt (soweit bekannt) keinen anderen Nachweis einer solch starken Stereodifferenzierung bei helikal-chiralen Komplexen durch Enzyme. Gänzlich unbekannt ist das Phänomen aber nicht: Schon Dwyer *et al.* haben 1952 festgestellt, dass der  $\Lambda$ -[Ru(phen)<sub>3</sub>]<sup>2+</sup>-Komplex Acetylcholin um den Faktor 1.5–2.0 besser inhibiert als der  $\Delta$ -Komplex.<sup>179-180</sup>

Ein Aspekt, der bisher noch nicht diskutiert wurde, ist die Ursache für den Wechsel der  $\Lambda/\Delta$ -Präferenz der Enzymtasche in Abhängigkeit vom Liganden. Auch wenn hier eine Erklärung nur abschließend durch die Lösung der Proteinkristallstruktur mit den Enantiomeren in der Enzymtasche möglich ist, kann basierend auf molekularen Modellierungen eine Hypothese formuliert werden.



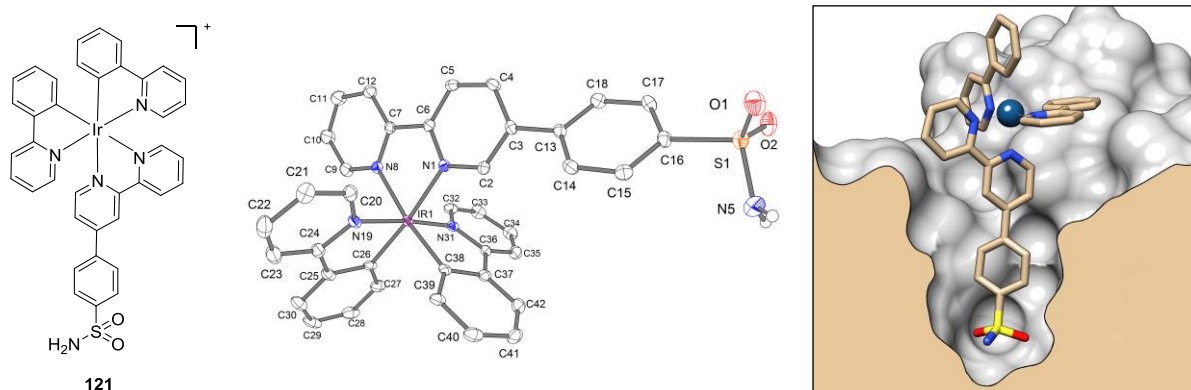
**Abbildung 37** Molekulare Modellierung der Komplexe  $\Delta$ -**114** (links) und  $\Lambda$ -**117** (rechts) in der Enzymtasche von Trypsin.

Der Komplex  $\Delta$ -**114** orientiert seinen Amidiniumsalz-Liganden vermutlich weg von der Enzymwand auf der rechten Seite (vgl. Abbildung 24 und 37), um eine Kollision zu vermeiden. Der Komplex  $\Lambda$ -**117** orientiert den Amidiniumsalz-Liganden hingegen entlang der steilen

Enzymwand und findet dadurch Platz für die Koordinationssphäre um das Metall. Die Umorientierung des Liganden um ca.  $180^\circ$  sorgt dafür, dass die Phenylpyridinato-Liganden ähnlich ausgerichtet sind, wenn die Koordinationssphären sich spiegelbildlich verhalten. Auch wenn diese qualitativen Betrachtungen mit Vorsicht behandelt werden müssen, bieten sie doch eine plausible Erklärung für den Wechsel des Enzyms von einer  $\Delta$ - zu einer  $\Lambda$ -Präferenz.

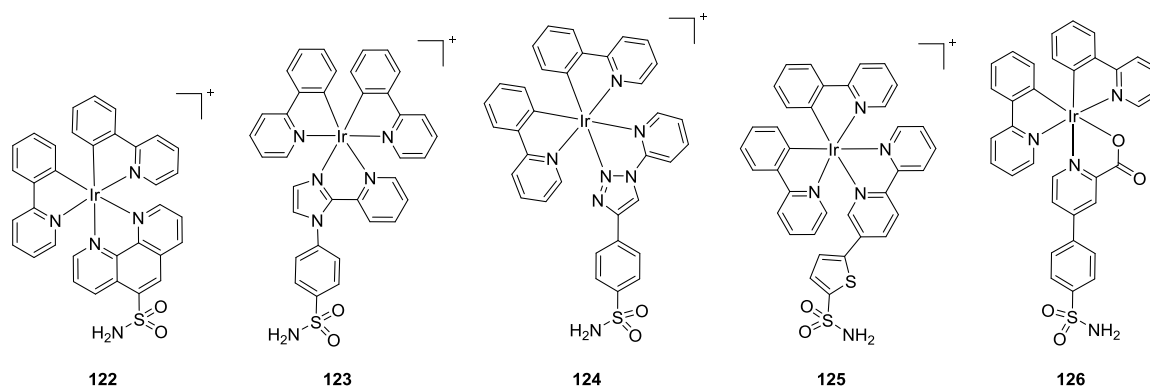
## 3.2 Carboanhydrase-Inhibitoren

Im Arbeitskreis Meggers wurden durch F. Ritterbusch bioanorganische Carboanhydrase-Inhibitoren untersucht.<sup>181</sup> Er entwickelte mehrere Komplexe und untersuchte ihre biochemische Aktivität. Einer der potentesten dieser Inhibitoren ist der Iridium(III)-Komplex **121** mit IC<sub>50</sub>-Werten von 615 nM für Carboanhydrase I und 66 nM für Carboanhydrase II. Weiterhin konnte er die Enantiomere isolieren und zeigen, dass diese keinen großen Unterschied in der Affinität zur Enzymtasche aufweisen. Im Verlauf der eigenen Arbeiten gelang es, Bedingungen für die Kristallisation des Komplexes zu finden, so dass inzwischen auch eine Kristallstruktur vorliegt (Abbildung 38).



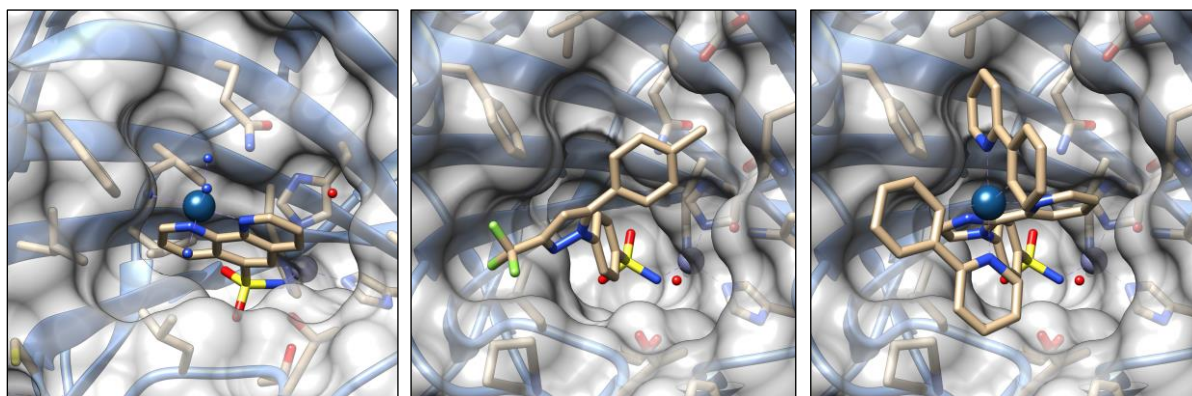
**Abbildung 38** Links: Carboanhydrase-Inhibitor **121**, Mitte: Kristallstruktur des Komplexes **121** (Kristallstrukturbestimmung durch K. Harms), Rechts: Molekulare Modellierung des Komplexes **121** in der Enzymtasche. Die Hexafluorophosphat-Anionen sind nicht dargestellt.

Ausgehend von seinen Ergebnissen sollten die Liganden optimiert und neue Liganden entwickelt werden. Weiterhin sollte die Struktur-Affinitäts-Beziehung bezüglich des Pharmakophor-Liganden genauer untersucht werden. In Abbildung 39 sind verschiedene Entwürfe von Iridium(III)-Komplexen dargestellt, die als Carboanhydrase-Inhibitoren in Betracht gezogen wurden.



**Abbildung 39** Iridium(III)-Komplexe, die sich potentiell als Carboanhydrase-Inhibitoren eignen. Die Hexafluorophosphat-Anionen sind nicht dargestellt.

Das Design der Komplexe basierte wieder auf molekularen Modellierungen und der Studie von bekannten Proteinkristallstrukturen. Die konische Form der Enzymtasche von Carboanhydrase II ist in der Querschnittsdarstellung (Abbildung 38) gut zu erkennen. Ebenfalls zu erkennen ist, dass das Metallzentrum des Komplexes **121** relativ viel Platz hat. Dies kann eine Ursache für die schlechte Stereodifferenzierung durch die Enzymtasche sein. Eine Möglichkeit die Selektivität zu erhöhen, könnte darin bestehen, das Metallzentrum tiefer in der Enzymtasche zu positionieren. Zu diesem Zwecke sollten die Komplexe **122** und **123** synthetisiert werden. Komplex **122** weist den kürzesten Abstand zwischen der pharmakophoren Gruppe und dem Metallzentrum auf und sollte dazu dienen, die Grenze auszuloten, wie weit das Metallzentrum in die Enzymtasche eingebracht werden kann. In Abbildung 40 (links) ist zu erkennen, dass eine Koordination des Inhibitors **122** an das Enzym vermutlich mit einer Umlagerung eines Phenylalanin-Restes verbunden sein muss. Daher werden auf diesem Weg auch Informationen über die Flexibilität der Enzymtasche erhalten. Der Komplex **123** basiert dagegen auf der Proteinkristallstruktur eines potenten organischen Inhibitors in der Enzymtasche von Carboanhydrase II (Abbildung 40).<sup>182</sup> Er wurde als Grundlage für den Entwurf eines bioanorganischen Inhibitors verwendet (Abbildung 40, rechts).

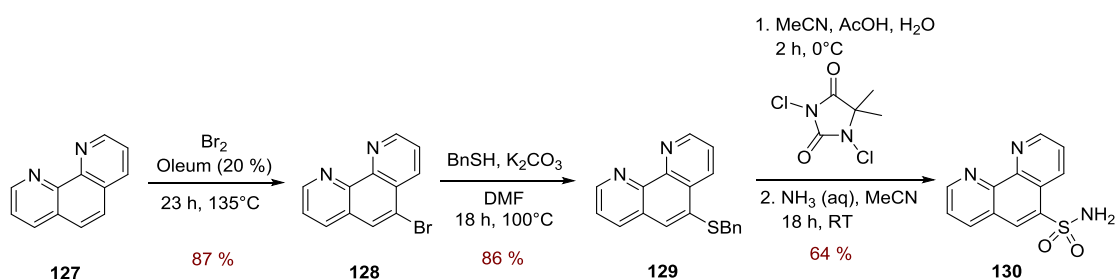


**Abbildung 40** Links: Molekulare Modellierung von Iridium(III)-Komplex **122** in der Enzymtasche von Carboanhydrase II, Mitte: Kristallstruktur eines organischen Inhibitors in der Enzymtasche von Carboanhydrase II (PDB 1OQ5),<sup>182</sup> Rechts: Molekulare Modellierung von Iridium(III)-Komplex **123** in der Enzymtasche von Carboanhydrase II.

Das Design der Komplexe **124-126** orientierte sich direkt an Inhibitor **121**. Komplex **124** hat einen geringfügig veränderten Winkel des Pharmakophor-Liganden und Komplex **125** situiert das Metall etwas tiefer in der Enzymtasche. Komplex **126** hat die gleiche Metallposition wie Komplex **121**, aber eine reduzierte Gesamtladung aufgrund des monoanionischen Liganden. Weiterhin besteht die Möglichkeit, dass die Carbonsäurefunktion Wasserstoffbrücken zum Enzym ausbildet.

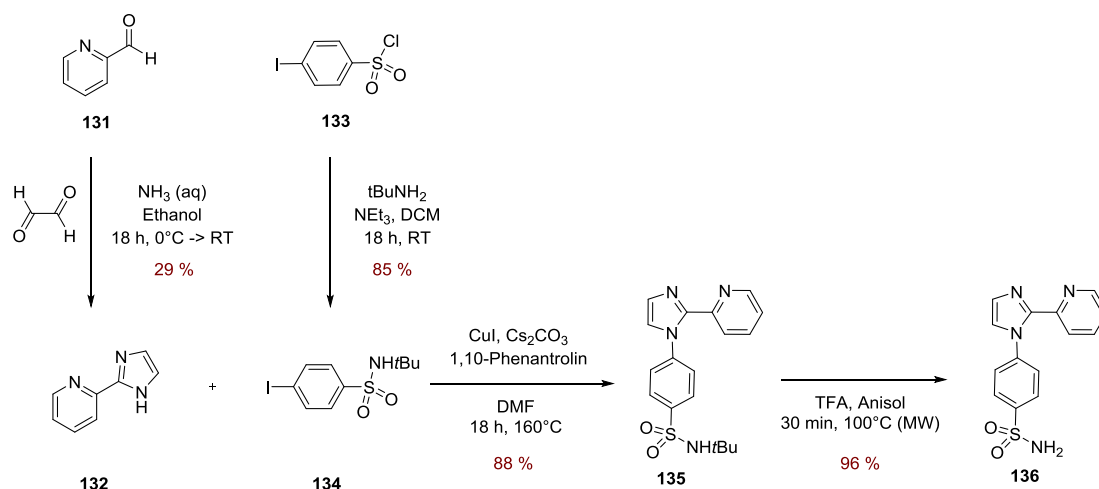
Im Folgenden wird die Synthese der Liganden besprochen. Der Phenanthrolin-Ligand wurde in drei Stufen ausgehend von 1,10-Phenanthrolin (**127**) dargestellt. Dieses wurde in der

ersten Stufe in einem Druckgefäß mit Oleum (25%) und Brom zu 5-Brom-1,10-phenanthrolin (**128**) umgesetzt.<sup>183-185</sup> Um einen vollständigen Umsatz unter Vermeidung einer Mehrfachbromierung zu erzielen, müssen die Reaktionszeiten und -temperaturen sehr genau eingehalten werden. In einer nukleophilen aromatischen Substitution wurde anschließend das Benzylthioderivat **129** dargestellt. Der Thioether wurde durch die oxidative Chlorierung mit 1,3-Dichlor-5,5-dimethylhydantoin zum Sulfonylchlorid umgesetzt, welches dann mit Ammoniak zum finalen Liganden umgewandelt wurde. Die Verwendung von 1,3-Dichlor-5,5-dimethylhydantoin zur Darstellung von Sulfonamiden wurde erstmals von Pu *et al.* beschrieben.<sup>186</sup> Die Ausbeute des Liganden **130** über diese drei Stufen betrug 48 %.



**Schema 15** Synthese von Ligand **130** in drei Stufen ausgehend von 1,10-Phenanthrolin (**127**).

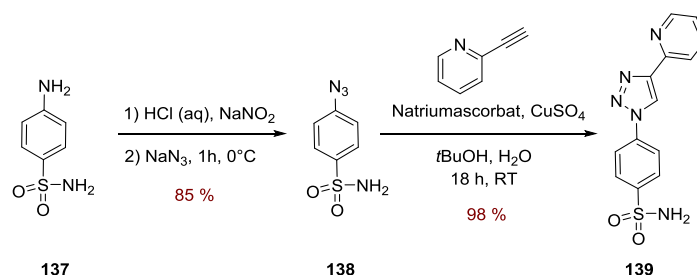
Die konvergente Synthese des Liganden **136** erfolgte über vier Stufen. 2-(Imidazol-2-yl)pyridin (**132**) wurde durch die Umsetzung von Picolinaldehyd (**131**) mit Glyoxal und Ammoniak gewonnen. Diese Synthese wurde bereits in der Literatur dokumentiert und ist bekanntermaßen mit niedrigen Ausbeuten verbunden.<sup>187</sup> Das Sulfonsäurechlorid **133** wurde mit *tert*-Butylamin zum Iodid **134** umgesetzt. Die kupferkatalysierte *N*-Arylierung von 2-(Imidazol-2-yl)pyridin (**132**) lieferte anschließend den *tert*-butylgeschützten Liganden **135**. In reiner Trifluoressigsäure zersetzte sich die Verbindung, wohingegen in Gegenwart von Anisol eine vollständige Entschützung im Mikrowellenreaktor erzielt werden konnte.



**Schema 16** Konvergente Synthese von Ligand **136** in vier Stufen.

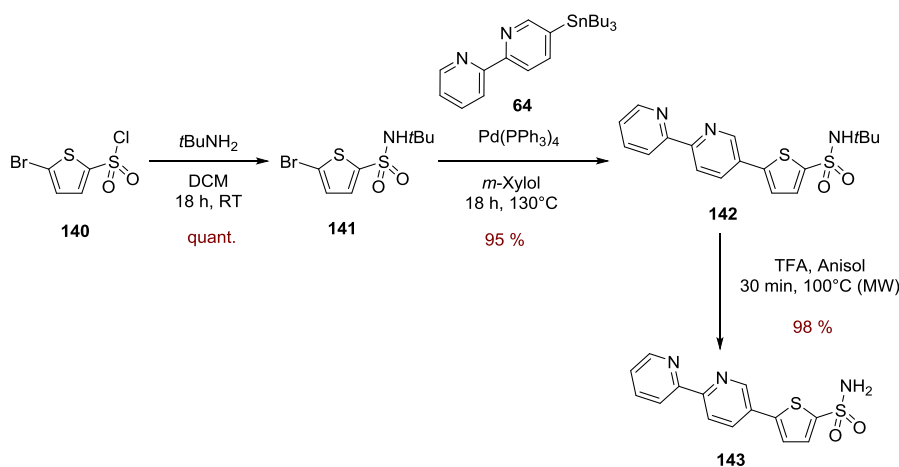


Die Darstellung des Liganden **139** erfolgte durch klassische Klick-Chemie.<sup>188</sup> Das Azid **138** wurde durch Diazotierung des Amins **137** dargestellt und in einer kupferkatalysierten Cycloaddition mit 2-Ethynylpyridin umgesetzt. Die Ausbeute über zwei Stufen betrug 77 %.



**Schema 17** Synthese von Ligand **139** durch Klick-Chemie ausgehend von Sulfanilamid (**137**).

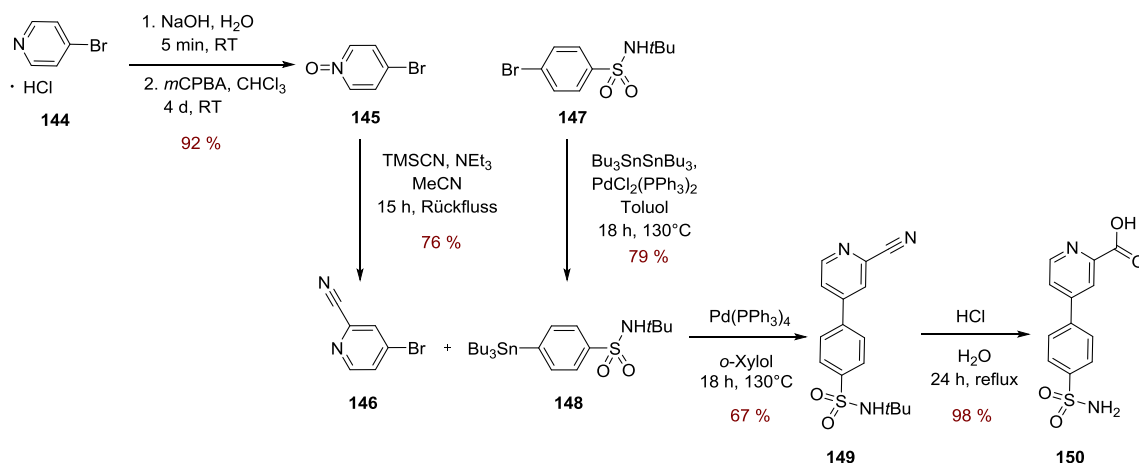
Die Synthese des Liganden **143** erfolgte ausgehend von 5-Bromthiophen-2-sulfonylchlorid (**140**), welches mit *tert*-Butylamin in das Bromid **141** überführt wurde. Die sich anschließende Stille-Kupplung mit der Organozinnverbindung **64** lieferte den geschützten Liganden **142** in hoher Ausbeute. In der Literatur werden Stille-Kupplungen mit Sulfonamiden relativ selten beschrieben und bekannte Beispiele sind häufig mit niedrigen Ausbeuten verbunden.<sup>189-197</sup> Die Entschützung wurde erneut mit Trifluoressigsäure und Anisol durchgeführt und so über drei Stufen eine Ausbeute von 93 % erzielt (Schema 18).



**Schema 18** Synthese von Ligand **143** in drei Stufen ausgehend von 5-Bromthiophen-2-sulfonylchlorid (**140**).

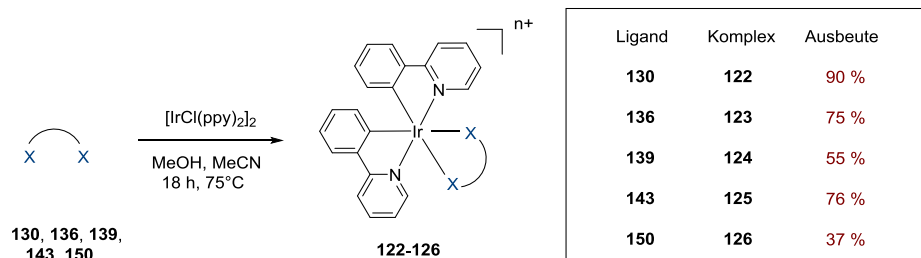
Die Darstellung des Liganden **150** (Schema 19) geht von 4-Brompyridin-hydrochlorid aus, welches mit Natronlauge gewaschen und anschließend mit *meta*-Chlorperbenzoesäure zum *N*-Oxid **145** umgesetzt wurde. Das *N*-Oxid reagierte mit Trimethylsilylcyanid (TMSCN) in Gegenwart von Triethylamin zum Nitril **146**.<sup>198</sup> Der Mechanismus basiert vermutlich auf einer *O*-Silylierung und dem anschließenden nucleophilen Angriff des Cyanids unter Freisetzung von Trimethylsilanol.<sup>199</sup> Organozinnverbindung **148** wurde durch die Kupplung des entsprechenden Bromids **147** mit Hexabutyldizinn dargestellt. Die sonst übliche Synthese mit *n*-Butyllithium und

Tributylzinnchlorid kam aufgrund des aciden NH-Protons nicht in Frage. Nach der Stille-Kreuzkupplung von **146** und **148** erfolgten die Entschützung des Sulfonamids und die Hydrolyse des Nitrils durch das Refluxieren in Salzsäure. Je nachdem, ob von Edukt **144** oder **147** ausgegangen wird, wurde bei der Synthese des Liganden **150** eine Gesamtausbeute von 46 % bzw. 52 % erreicht.



**Schema 19** Synthese des Liganden **150**.

Die Synthese der Iridium(III)-Komplexe erfolgte analog zur Synthese der Iridium(III)-Trypsininhibitoren (Kapitel 3.1.5). Der Vorläuferkomplex wurde mit dem jeweiligen Liganden in einer Mischung aus Acetonitril und Methanol umgesetzt (Schema 20). Die sich ergebenden Komplexe sind in Abbildung 39 wiedergegeben.

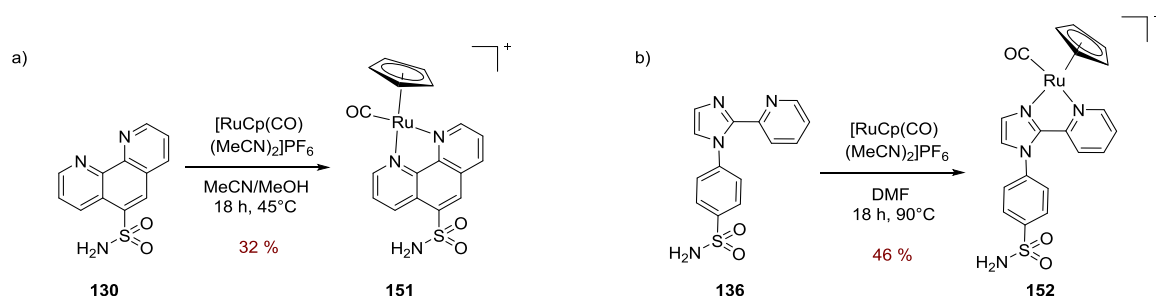


**Schema 20** Synthese der Iridium(III)-Komplexe. Die Hexafluorophosphat-Anionen sind nicht dargestellt.

Bei den Liganden **130** und **136** sitzt das Metallzentrum deutlich tiefer in der Enzymtasche, so dass die große Koordinationssphäre der Iridium(III)-Komplexe möglicherweise nicht in die Enzymtasche passt. Daher wurden für diese beiden Liganden auch kleinere Ruthenium(II)-Komplexe mit Cyclopentadien und Kohlenstoffmonoxid als Liganden synthetisiert. Ligand **130** wurde in Acetonitril und Methanol bei 45 °C mit dem Vorläuferkomplex umgesetzt. Unter diesen milden Bedingungen konnte Ligand **136** dagegen nicht umgesetzt werden; doch durch einen Wechsel des Lösungsmittels und eine Erhöhung der Temperatur konnte der Komplex **152** mit



einer Ausbeute von 46% isoliert werden. Beide Komplexe liegen ebenso wie die Iridium(III)-Verbindungen als racemische Gemische vor.



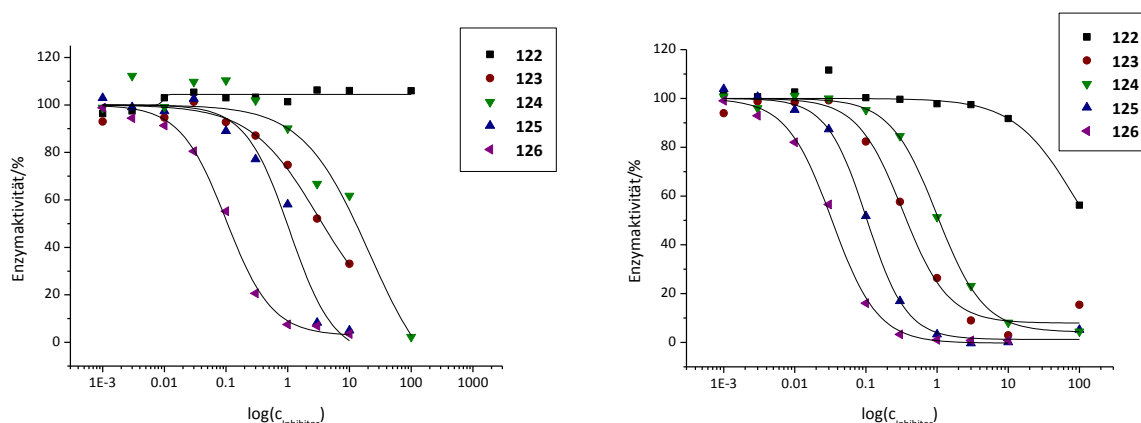
**Schema 21** Synthese der Ruthenium(II)-Komplexe **151** und **152**. Die Hexafluorophosphat-Anionen sind nicht dargestellt.

Zuerst wurden die  $IC_{50}$ -Werte der Liganden bestimmt (Tabelle 9). Den Werten ist zu entnehmen, dass die Selektivität der Liganden zwischen Carboanhydrase I und Carboanhydrase II relativ gering ist. Ligand **143** wies dabei mit einem um den Faktor zwei höheren  $IC_{50}$ -Wert für Carboanhydrase II die höchste Selektivität auf. Die absoluten  $IC_{50}$ -Werte der Liganden waren sehr niedrig mit mehreren Werten im nanomolaren Bereich.

	<b>130</b>	<b>136</b>	<b>139</b>	<b>143</b>	<b>150</b>
$IC_{50}$ -Werte (CAI)	6.5 $\mu$ M	280 nM	55 nM	80 nM	118 nM
$IC_{50}$ -Werte (CAII)	4.5 $\mu$ M	201 nM	32 nM	39 nM	92 nM

**Tabelle 9**  $IC_{50}$ -Werte der Liganden **130**, **136**, **139**, **143** und **150**. Der Assay wurde bei Enzymkonzentrationen von 150 nM (CAI) bzw. 50 nM (CAII) durchgeführt. Als Substrat wurde 4-Nitrophenylacetat (250 mM) verwendet.

Die Iridium(III)-Komplexe wiesen bei den Selektivitäten und Affinitäten weitaus deutlichere Unterschiede auf als die Liganden. Die  $IC_{50}$ -Kurven der Enzymassays sind in Abbildung 41 dargestellt.



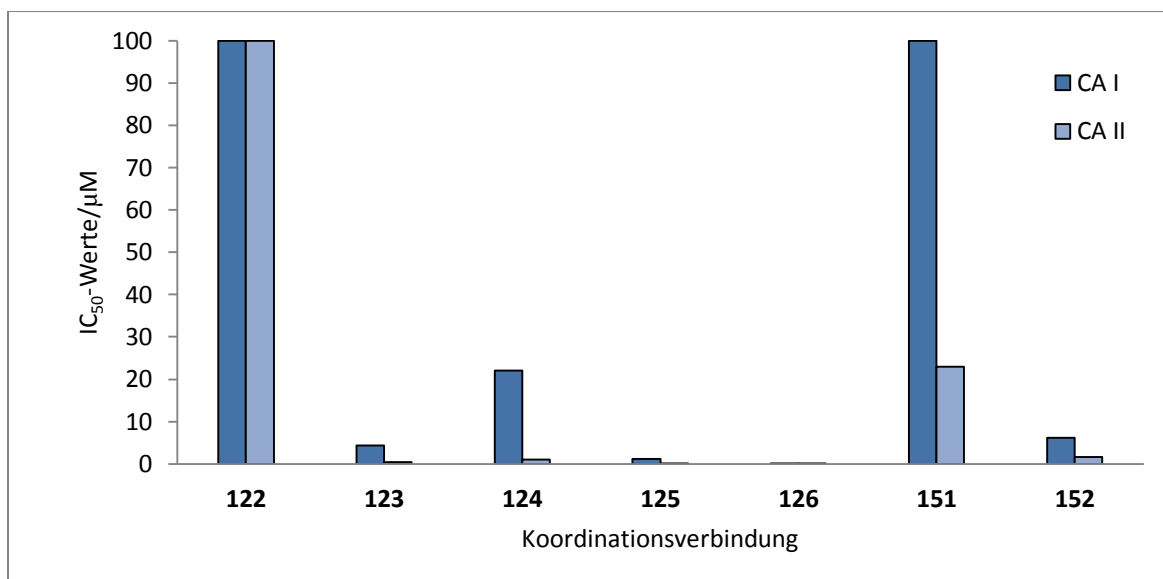
**Abbildung 41**  $IC_{50}$ -Kurven der Komplexe **122-126** für Carboanhydrase I (links) und Carboanhydrase II (rechts). Der Assay wurde bei Enzymkonzentrationen von 150 nM (CAI) bzw. 50 nM (CAII) durchgeführt. Als Substrat wurde 4-Nitrophenylacetat (250 mM) verwendet. Es wurde die erhaltene Enzymaktivität (y-Achse, linear) gegen die Inhibitor-Konzentration (x-Achse, logarithmisch) aufgetragen. Die  $IC_{50}$ -Konzentrationen können bei einer Enzymaktivität von 50% abgelesen werden.

Bei dem Assay für Carboanhydrase I konnten die Messwerte für die höchste Inhibitor-konzentration (100  $\mu\text{M}$ ) teilweise nicht verwendet werden, da sich hier Schwierigkeiten beim Lösen der Komplexe in Wasser ergaben. Es wurden jeweils Doppelbestimmungen der  $\text{IC}_{50}$ -Werte durchgeführt, wobei die Graphen in Abbildung 41 auf eine Einfachmessung zurückzuführen sind. Die sich aus den Doppelbestimmungen ergebenden  $\text{IC}_{50}$ -Werte der Komplexe sind in Tabelle 10 aufgeführt. Der Phenanthrolin-Komplex **122** zeigte im Konzentrationsbereich des Assays keine inhibierende Wirkung. Dies war aufgrund der molekularen Modellierung nicht unerwartet. Der entsprechende Cyclopentadienyl-Komplex **151** mit seinen deutlich kleineren Liganden zeigte zumindest bei Carboanhydrase II eine (schwache) inhibierende Wirkung mit einem  $\text{IC}_{50}$ -Wert von 23  $\mu\text{M}$ .

	<b>122</b>	<b>123</b>	<b>124</b>	<b>125</b>	<b>126</b>	<b>151</b>	<b>152</b>
$\text{IC}_{50}$ -Werte (CAI)	> 100 $\mu\text{M}$	4.3 $\mu\text{M}$	22 $\mu\text{M}$	1.2 $\mu\text{M}$	105 nM	> 100 $\mu\text{M}$	6.2 $\mu\text{M}$
$\text{IC}_{50}$ -Werte (CAII)	> 100 $\mu\text{M}$	359 nM	1.0 $\mu\text{M}$	97 nM	34 nM	23 $\mu\text{M}$	1.6 $\mu\text{M}$

**Tabelle 10**  $\text{IC}_{50}$ -Werte der Komplexe **122-126** und **151-152**. Der Assay wurde bei Enzymkonzentrationen von 150 nM (CAI) bzw. 50 nM (CAII) durchgeführt. Als Substrat wurde 4-Nitrophenylacetat (250 mM) verwendet.

Der Komplex **123** hat sein Metallzentrum ebenfalls tiefer in der Enzymtasche situiert. Seine Inhibition für Carboanhydrase II lag mit 359 nM in derselben Größenordnung wie der freie Ligand, während die Selektivität gegenüber Carboanhydrase I deutlich erhöht wurde. Der entsprechende Ruthenium(II)-Komplex **152** inhibierte deutlich schwächer. Der Komplex **124** mit dem Klick-Liganden inhibierte mäßig, wies aber die höchste Selektivität gegenüber Carboanhydrase I auf. An diesem Beispiel lässt sich erkennen, dass relativ kleine Änderungen bei der Geometrie der Inhibitoren (im Vergleich zu Komplex **121**) starke Auswirkungen auf die Affinität zur Enzymtasche haben können. Dies ist unter anderem auf die geringe Flexibilität der Komplexe zurückzuführen. Beim direkten Vergleich der Komplexe **123-125** wird deutlich, dass es vorteilhafter ist, wenn sich das Metallzentrum direkt oberhalb der Sulfonamid-Gruppe befindet. Bei Komplex **124** ist es seitlich versetzt, was vermutlich die verminderte Affinität erklärt. Der Komplex **125** zeigte einen guten Kompromiss zwischen Selektivität und Affinität mit  $\text{IC}_{50}$ -Werten von 1.2  $\mu\text{M}$  für Carboanhydrase I und 97 nM für Carboanhydrase II. Um die große Spannbreite der  $\text{IC}_{50}$ -Werte zu verdeutlichen, sind sie in Abbildung 42 graphisch wiedergegeben.



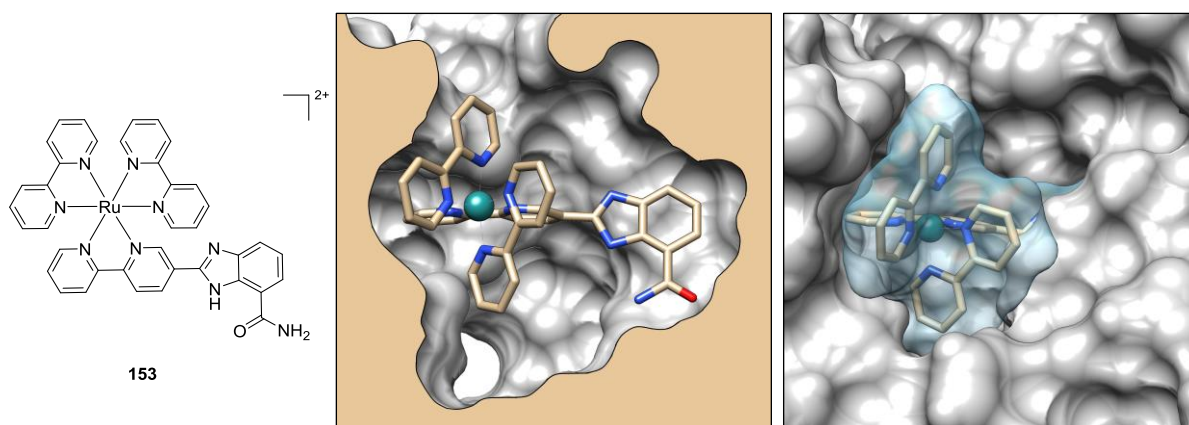
**Abbildung 42** Graphische Darstellung der IC<sub>50</sub>-Werte der Komplexe **122-126** und **151-152** im Diagramm. Der Assay wurde bei Enzymkonzentrationen von 150 nM (CAI) bzw. 50 nM (CAII) durchgeführt. Als Substrat wurde 4-Nitrophenylacetat (250 mM) verwendet.

Die höchste Inhibition für Carboanhydrase II zeigte das Derivat **126** mit einem IC<sub>50</sub>-Wert von 34 nM, allerdings bei einer niedrigen Selektivität gegenüber Carboanhydrase I. Dies war auch das erste Beispiel in unserer Gruppe für einen Carboanhydrase-Inhibitor, dessen Komplex besser inhibierend wirkt als der korrespondierende Ligand. Die hohe Affinität ist dabei unter anderem auf die Ladungsneutralität des Komplexes, bedingt durch den monoanionischen Liganden, zurückzuführen. Insgesamt wurde durch die Komplexierung die Bandbreite der Inhibition deutlich erhöht. Der schwächste und der potenteste Inhibitor in Abbildung 42 unterschieden sich in den IC<sub>50</sub>-Werten um einen Faktor > 3000. Auch deutlich erhöht wurde die Selektivität von Carboanhydrase I gegenüber Carboanhydrase II. Es konnten mehrere potente nanomolare Inhibitoren entwickelt werden, wobei auch die Grenzen der biochemisch aktiven Ligand-Geometrien deutlich wurden.

## 3.3 Poly(ADP-ribose)-Polymerase-Inhibitoren

### 3.3.1 Entwurf und Synthese von Iridium(III)- und Ruthenium(II)-Inhibitoren

Bioanorganische PARP1-Inhibitoren, die nicht auf der Reaktivität des Metalls basieren, sind bisher nicht untersucht worden (siehe Einleitung). Um eine erste Generation von Inhibitoren zu entwickeln, wurden auch in diesem Fall die Proteinkristallstrukturen von organischen Inhibitoren in der Enzymtasche studiert (vgl. Abbildung 13) und als Grundlage für die molekulare Modellierung von Komplexen verwendet. Aufgrund der Geometrie der Enzymtasche kommen bei PARP1 weitaus weniger Entwürfe von Liganden in Frage als bei den Serinproteasen und Carboanhydrasen, so dass in diesem Fall basierend auf den molekularen Modellierungen nur ein Komplexgerüst entworfen und untersucht wurde. Der sich ergebende Ruthenium(II)-Komplex **153** und die zugehörige molekulare Modellierung sind in Abbildung 43 dargestellt.

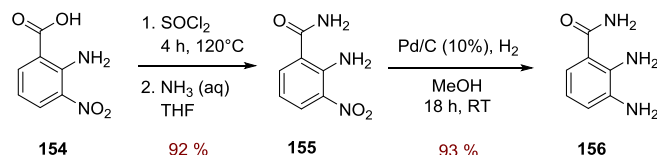


**Abbildung 43** Links: Ruthenium(II)-Komplex **153**, Mitte: Querschnitt der Enzymtasche von PARP1 mit Ruthenium(II)-Komplex **153**, Rechts: Oberflächendarstellung der Enzymtasche von PARP1 mit Ruthenium(II)-Komplex **153**. Die Hexafluorophosphat-Anionen sind nicht dargestellt.

Der Bindungsmodus der Amidfunktion wurde schon in Abbildung 13 gezeigt. Wie zu sehen ist, orientiert sich das Design des Liganden nahe am Vorbild des organischen Inhibitors **22**. Das Ziel war es, einen ähnlich potenten Komplex zu entwickeln, der dann eine höhere Selektivität für PARP1 aufweisen sollte. In Abbildung 43 (rechts) ist auch die molekulare Modellierung des Komplexes in der Enzymtasche wiedergegeben. Es ist deutlich zu erkennen, dass der Inhibitor wenig Platz in der Tasche hat. Dies kann der Selektivität sehr förderlich sein, aber auch die Affinität verringern.

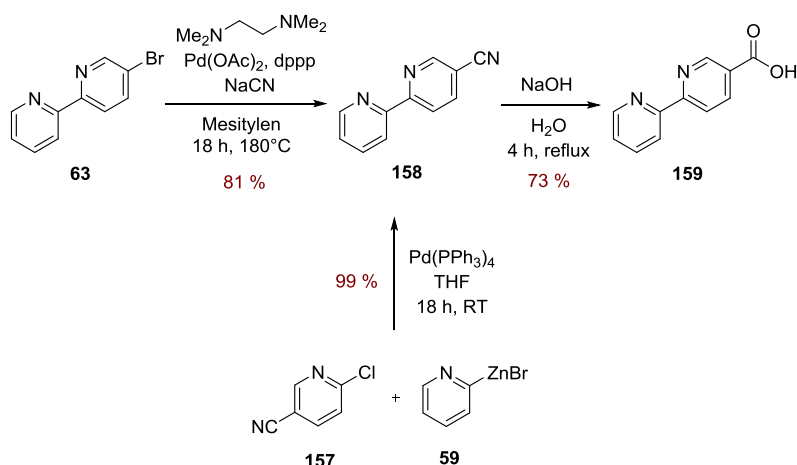
Im Folgenden wird die Synthese des Pharmakophor-Liganden von Komplex **153** beschrieben. Substituierte Benzimidazole werden oft durch die Reaktion von Diaminen mit Carbonsäuren, Carbonsäurechloriden oder Aldehyden erzeugt, wobei es weitere Varianten gibt.<sup>200</sup> Das für den Liganden benötigte Diamin **156** konnte ausgehend von 2-Amino-3-nitrobenzoesäure (**154**) in zwei Stufen mit einer Ausbeute von 86 % dargestellt werden (Schema 22). In der ersten

Stufe wurde die Carbonsäurefunktion in zwei Schritten mit Thionylchlorid und Ammoniak in das Amid **155** überführt und in der zweiten Stufe wurde die Nitrogruppe mit Palladium auf Aktivkohle und Wasserstoff reduziert.<sup>201</sup> Der umgekehrte Weg, erst die Reduktion durchzuführen und anschließend das Amid zu bilden, erwies sich als nicht umsetzbar.



**Schema 22** Synthese von 2-Amino-3-nitrobenzoesäure (**156**) ausgehend von 2-Amino-3-nitrobenzoesäure (**154**).

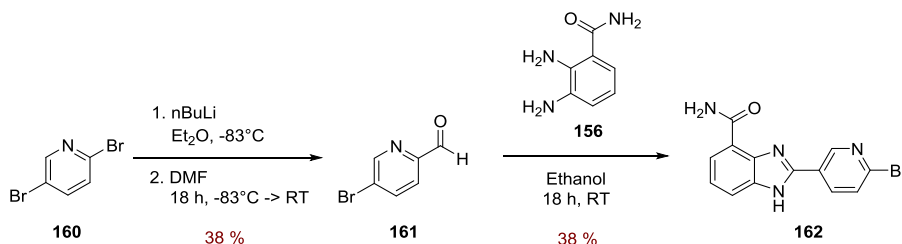
Für die Darstellung der Carbonsäure gab es zwei Möglichkeiten: Das Nitril **158** konnte analog zur Darstellung von Nitril **60** (Schema 5) über eine Negishi-Kupplung erzeugt werden oder es wurde von Bromid **63** ausgegangen und dieses palladiumkatalysiert in das Nitril überführt (Schema 23). Als Ligand des Palladiumkatalysators kommt 1,3-Bis(diphenylphosphino)propan (dppp) zum Einsatz. In beiden Fällen erfolgte die anschließende Synthese der Carbonsäure **159** durch die Hydrolyse des Nitrils. Das von Bromid **63** ausgehende Verfahren zur Synthese von Nitril **158** wurde von John *et al.* entwickelt.<sup>202</sup> Es sei angemerkt, dass diese Umsetzung mit der bei den Isochinolinen bereits beschriebenen katalytischen Variante der Rosenmund-von-Braun-Reaktion nicht möglich war. Während die Negishi-Kupplung mit besseren Ausbeuten verbunden war, stellte die alternative Syntheseroute die preisgünstigere Variante dar. In späteren Optimierungen konnte die Synthese auch auf eine Stufe reduziert werden, so dass die Hydrolyse ohne intermediäre Aufarbeitung erfolgte (vgl. experimenteller Teil).



**Schema 23** Synthese von (2,2'-Bipyridin)-5-carbonsäure (**159**).

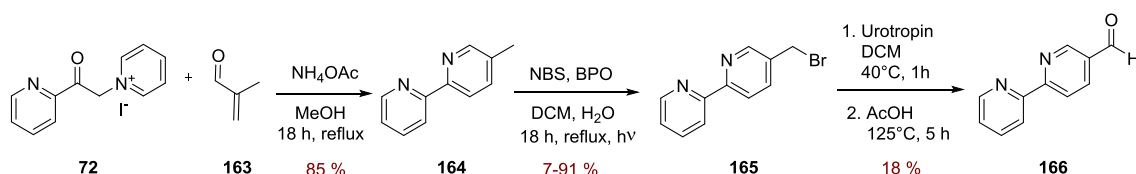
Die anschließende Kondensation der Carbonsäure **159** mit dem Diamin **156** wurde mit Phasentransferkatalysatoren,<sup>203</sup> Polyphosphorsäure und durch Katalyse mit Bortrifluorid<sup>204</sup> unter verschiedenen Bedingungen versucht. Auch ausgehend Nitril **158** wurden entsprechende Reaktionsversuche unternommen.<sup>205</sup> Da diese Ansätze nicht erfolgreich waren, wurde Aldehyd

**161** durch die selektive Lithiierung von 2,5-Dibrompyridin (**160**) und der anschließenden Zugabe von Dimethylformamid dargestellt<sup>206-207</sup> und durch die oxidative Kondensation mit Diamin **156** in Bromid **162** überführt (Schema 24). Die Position der Lithiierung ist dabei von den Koordinations-eigenschaften des Lösungsmittels abhängig.<sup>208</sup> Die letzte Stufe sollte die Stille-Kupplung oder Negishi-Kupplung mit den entsprechenden Pyridin-Derivaten zum Pharmakophor-Liganden sein. Allerdings verlief keine dieser Kupplungen erfolgreich, so dass sich auch eine Optimierung der niedrigen Ausbeuten der Darstellung von Bromid **162** erübrigte.



**Schema 24** Synthese von Bromid **162** ausgehend von 2,5-Dibrompyridin (**160**).

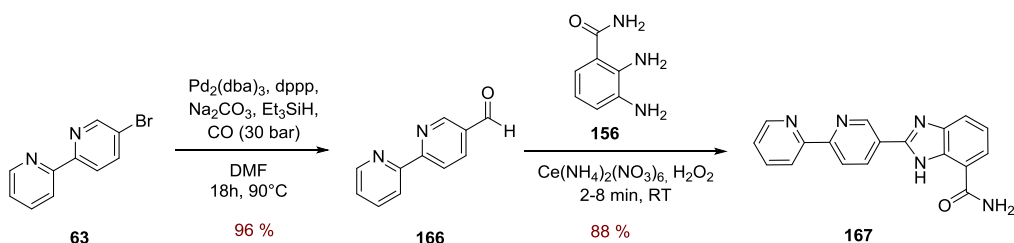
Den Pharmakophor-Liganden durch oxidative Kondensation von (2,2'-Bipyridin)-5-carbaldehyd mit dem Diamin **156** darzustellen, wurde vor allem wegen der schlechten Zugänglichkeit des Aldehyds **166** zuletzt versucht. Die Syntheseroute in Schema 25 basiert auf Literaturvorschriften. Methacrolein (**163**) wurde mit Pyridin-Salz **72** in einer Kröncke-Pyridin-Synthese zum 5-Methyl-2,2'-bipyridin (**165**) umgesetzt.<sup>209-212</sup> Die Bromierung an der Seitenkette erfolgt mit NBS<sup>213</sup> und dem Radikalstarter Dibenzoylperoxid (BPO).<sup>214</sup> In dieser Stufe waren die Ausbeuten nur schlecht reproduzierbar und variierten stark. Die Reinheit der Ausgangskemikalien spielte dabei eine große Rolle. Bei der letzten Stufe handelt es sich um eine Abwandlung der Delépine-Reaktion, wobei das Hexamethylenetetramin-Salz nicht zum Amin hydrolysiert, sondern mit Essigsäure zum Aldehyd **166** umgesetzt wurde.<sup>215</sup>



**Schema 25** Synthese des Aldehyds **166** ausgehend von Pyridinsalz (**72**).

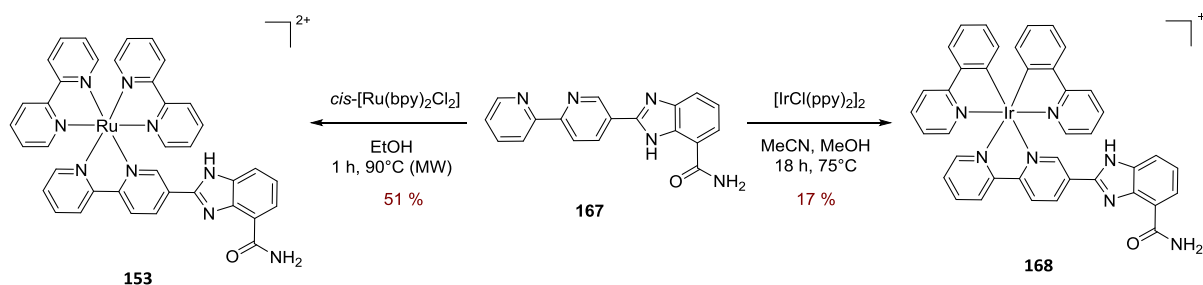
Aufgrund der schlechten Reproduzierbarkeit, des hohen Aufwands und der niedrigen Ausbeute von 1–14% über diese drei Stufen wurde versucht eine effizientere Synthese des Aldehyds **166** zu entwickeln. Die Synthese des Aldehyds durch Lithiierung von 5-Brom-2,2'-bipyridin (**63**) und anschließender Umsetzung mit Dimethylformamid funktionierte nicht. Dies ist vermutlich auf die Reaktivität des Bromids und die koordinierenden Eigenschaften des Bipyridins, die die Basizität des Lithiumorganyls beeinflussen können, zurückzuführen. Die selektive Oxidation von

5-Methyl-2,2'-bipyridin zum Aldehyd mit Chrom(VI)-Oxid in Essigsäureanhydrid und anschließender Hydrolyse, analog zur Darstellung von Verbindung **34**, schlug ebenfalls fehl. Die selektive Hydrolyse eines Nitrils mit Raney-Nickel in Ameisensäure ist prinzipiell bekannt,<sup>216</sup> funktioniert aber bei Nitril **158** nicht. Erste Erfolge konnten mit einer Methode der reduktiven Carbonylierung nach Barnard *et al.* erzielt werden.<sup>217</sup> Das Bromid wurde mit Triethylsilan, Natriumcarbonat und Kohlenstoffmonoxid (3 bar) versetzt und so palladiumkatalysiert mit einer Ausbeute von 28% in Aldehyd **166** umgewandelt (Schema 26). Eine Erhöhung des Kohlenstoffmonoxid-Drucks auf 15 bar bzw. 30 bar ergab Ausbeuten von 73% bzw. 96%. Im Gegensatz zur Synthese in Schema 25 war hier die Hochskalierung der Ansätze bis in den Gramm-Maßstab möglich. Damit ist dies vermutlich die mit Abstand effizienteste Methode zur Synthese von 2,2'-Bipyridin-5-carbaldehyd (**166**) zu diesem Zeitpunkt.



**Schema 26** Synthese von Ligand **167** in zwei Stufen, ausgehend von 5-Brom-2,2'-bipyridin (**63**).

Die nachfolgende Umsetzung mit dem Diamin **156** konnte in einer Festphasen-Reaktion<sup>218</sup> durchgeführt werden. Die Edukte **156** und **166** wurden dabei mit Ammoniumcer(IV)nitrat vermengt und mit Wasserstoffperoxid versetzt. Die langsam einsetzende Reaktion verlief exotherm und konnte je nach Ansatzgröße sehr heiß werden. Das Produkt **167** war in vielen gängigen organischen Lösungsmitteln schlecht löslich und konnte daher durch entsprechende Waschvorgänge sauber isoliert werden.



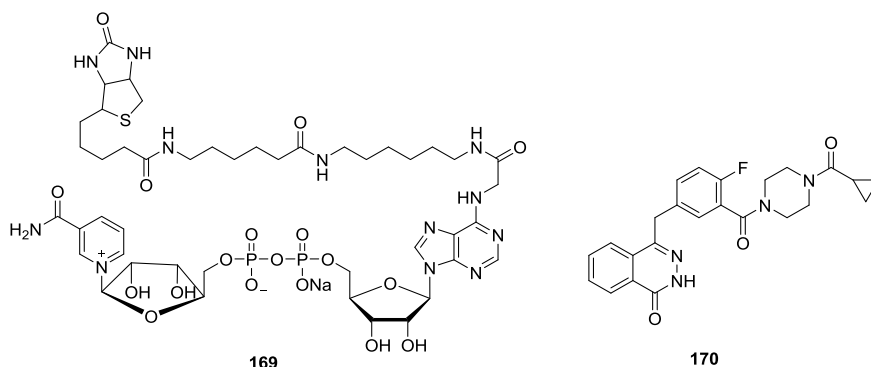
**Schema 27** Synthese der Komplexe **153** und **168**. Die Hexafluorophosphat-Anionen sind nicht dargestellt.

Die Synthese der Komplexe ist in Schema 27 wiedergegeben und unterscheidet sich nicht wesentlich von den bisher diskutierten Synthesen für Ruthenium(II)- und Iridium(III)-Komplexe. Die niedrige Ausbeute von 17% bei Iridium(III)-Komplex **168** ist vermutlich auf die geringe



Löslichkeit des Liganden **167** in einem Gemisch aus Acetonitril und Methanol zurückzuführen. Deutlich höher fiel die Ausbeute bei Ruthenium(II)-Komplex **153** aus.

Die  $IC_{50}$ -Werte wurden mit einem Assay-Kit von Trevigen<sup>®</sup> bestimmt. Wie schon in der Einleitung erwähnt, erfolgt die Poly(ADP-ribosyl)ierung unter Spaltung von Nicotinamidadenindinukleotid ( $NAD^+$ ) in ADP-Ribose und Nicotinamid. Im Trevigen-Assay wurde der ADP-Ribose-Teil mit Biotin markiert (Verbindung **169**), so dass bei der durch PARP1 katalysierten Polymerisation mit Biotin markierte Poly(ADP-ribose) entsteht.



**Abbildung 44** Nicotinamidadenindinukleotid mit Biotin-Label (**169**) und Olaparib (**170**).

Als Ankerpunkt für das Enzym bzw. das Polymer wurden an der Mikrotiterplatte fixierte Histone verwendet. Damit ist die Menge an fixiertem Biotin ein Maß für die Enzymaktivität. Die eigentliche Detektion erfolgte photometrisch mit Meerrettichperoxidase-Streptavidin (HRP-Streptavidin) und TACS-Sapphire<sup>™</sup>. Das Protein Streptavidin bindet nicht-kovalent mit hoher Affinität an Biotin, während die Peroxidase das Substrat TACS-Sapphire<sup>™</sup> umsetzt. Die Struktur des verwendeten TACS-Sapphire<sup>™</sup> wurde von Trevigen nicht veröffentlicht. Vom Grundprinzip her handelt es sich um einen ELISA-Assay, wobei allerdings nicht Antikörper, sondern Poly(ADP-ribose) nachgewiesen wird. Die Häufigkeit und Gründlichkeit, mit der die polymergebundenen Proteine gewaschen wurden, war von großer Wichtigkeit für den Assay. Bei den hier gezeigten Ergebnissen ergaben sich insbesondere bei hochpotenten Inhibitoren statistische Schwankungen, so dass der Fehler deutlich größer war als bei den Trypsin- und Carboanhydrase-Assays. Um dies etwas zu kompensieren, wurde Olaparib (**170**), ein hochpotenter, nanomolarer PARP1-Inhibitor kommerziell erworben und als Referenz verwendet. Die Messwerte durch Mehrfachmessungen genauer zu bestimmen ist zwar möglich, aber auch sehr teuer, da eine 96-well-Plate bei Trevigen 460 € kostet. Aus den genannten Gründen erfolgte die Bestimmung der Werte in Doppelmessungen und es wird bei den nanomolaren  $IC_{50}$ -Werten ein Bereich angegeben. Die bestimmten Werte erlauben aber eine vorläufige Einschätzung der biochemischen Aktivität der Inhibitoren.

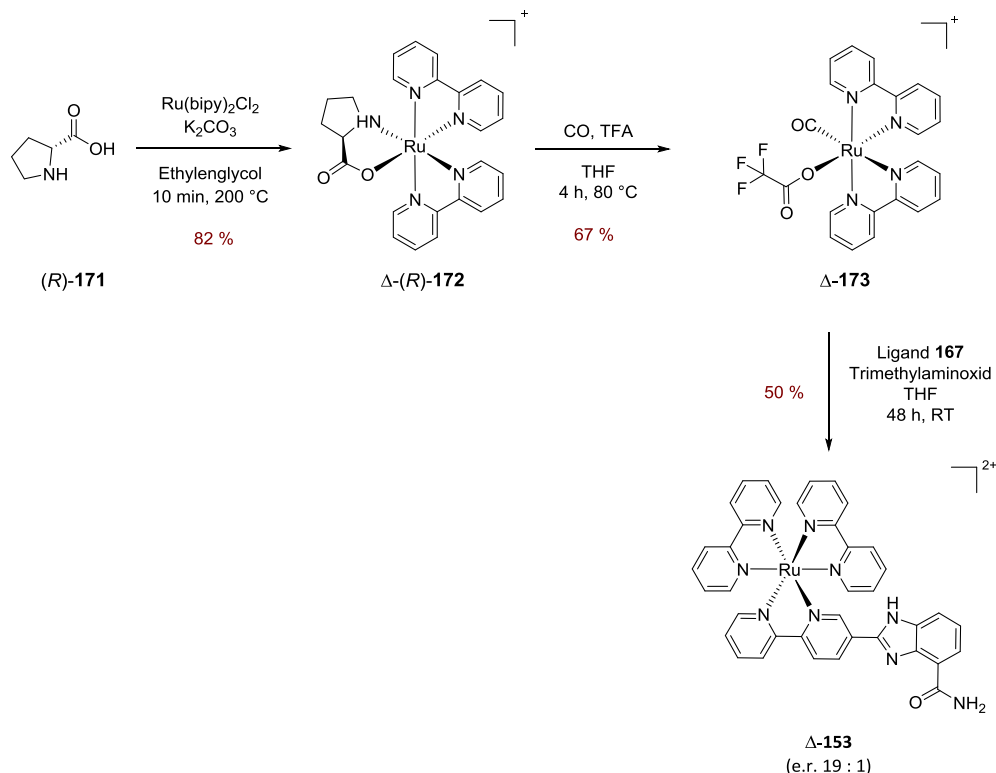


Mit dem Assay von Trevigen wurde für Olaparib ein  $IC_{50}$ -Wert von 1–2 nM und für 3-Aminobenzamid ein  $IC_{50}$ -Wert von 10.6  $\mu$ M ermittelt. In der Literatur wird ein  $K_i$ -Wert von 1.3 nM bei Olaparib<sup>219</sup> und ein  $IC_{50}$ -Wert von 10  $\mu$ M für 3-Aminobenzamid<sup>220</sup> angegeben. Es wurde bei dem Assay für Olaparib eine andere Methode verwendet und ein  $K_i$ -Wert ist nicht ohne Weiteres mit einem  $IC_{50}$ -Wert vergleichbar (vgl. hierzu Cheng-Prusoff-Gleichung<sup>150</sup>), allerdings wird dennoch deutlich, dass die Größenordnung der bestimmten Werte korrekt ist. Für den Liganden **167** wurde ein  $IC_{50}$ -Wert von ca. 3 nM bestimmt. Dieser Wert ist ausgezeichnet für einen PARP1-Inhibitor. Der Iridium(III)-Komplex **168** hatte einen  $IC_{50}$ -Wert von 58 nM und der Ruthenium(II)-Komplex **153** von 3–6 nM. Auffällig ist, dass der Iridium(III)-Komplex deutlich schlechter inhibierte als der Ruthenium(II)-Komplex, wobei die Gründe hierfür unbekannt sind. Ein Erklärungsansatz wäre, von einer negativen Oberflächenladungen der Enzytasche auszugehen. Insgesamt ist der Ruthenium(II)-Komplex ein hochpotenter Inhibitor von PARP1 und obwohl der Komplex groß ist, scheint er hinreichend Platz in der Enzytasche zu finden – dies konnte trotz der vielversprechenden molekularen Modellierung nicht vorausgesetzt werden.

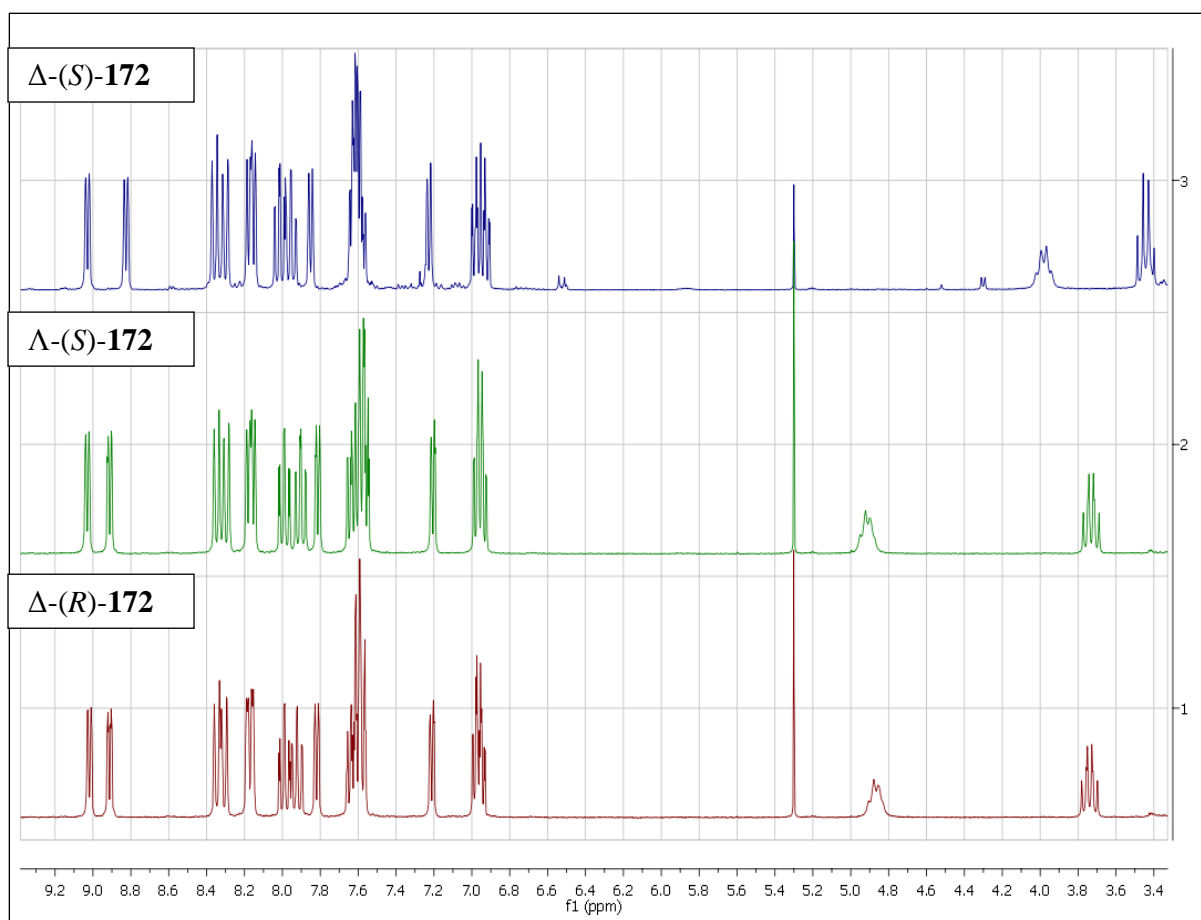
Wir haben eine Kooperation mit H. Schüler vom *Karolinska Institutet* in Schweden: Dort können die  $IC_{50}$ -Werte mit radioaktiv markiertem Nicotinamidadenindinukleotid exakter bestimmt werden. Da dort auch andere Mitglieder der Familie der Poly(ADP-ribose)-Polymerasen untersucht werden, kann auch eine Einschätzung der Selektivität des Inhibitors vorgenommen werden. Die Forschungsergebnisse dieser Kooperation liegen allerdings noch nicht vor.

### 3.3.2 Ruthenium(II)-Inhibitoren und ihre Stereodifferenzierung

Die hohe Affinität des Ruthenium(II)-Komplexes für PARP1 wirft erneut die Frage der Stereoselektivität auf. C. Fu aus dem Arbeitskreis Meggers hat eine Methode entwickelt, nach welcher sich Ruthenium(II)-Komplexe stereoselektiv darstellen lassen.<sup>152</sup> Die Methode zeichnet sich durch eine gute Skalierbarkeit, kommerziell erhältliche Aminosäuren als Liganden und hohe Ausbeuten aus. In der ersten Stufe wurde das Diastereomer  $\Delta$ -(*R*)-**172** ausgehend von D-Prolin ((*R*)-**171**) dargestellt (Schema 28). Im Gegensatz zur Darstellung der Diastereomere der Iridium(III)-Komplexe wird hier nur ein Diastereomer vorrangig erzeugt. Dies kann durch die rasche Einstellung eines thermodynamischen Gleichgewichts bei hoher Temperatur erreicht werden. Die Abtrennung von geringen Mengen des Diastereomers  $\Delta$ -(*R*)-**172** erfolgte säulen-chromatographisch. In der zweiten Stufe dissoziierte D-Prolin in Gegenwart von Trifluor-essigsäure und wurde durch Trifluoracetat und Kohlenstoffmonoxid ersetzt, so dass der Komplex  $\Delta$ -**173** entstand. Dieser ließ sich durch die oxidative Dissoziation des Kohlenstoffmonoxid-Liganden aktivieren. Der aktivierte Komplex ist hochreaktiv und reagierte bei niedrigen Temperaturen mit dem Liganden **167** zum Produkt  $\Delta$ -**153**. Die Ausbeute der letzten Stufe lag für das  $\Delta$ -Enantiomer bei 50 % (e.r. 19:1). Durch die milden Reaktionsbedingungen konnte auch in polaren Lösungsmitteln eine Racemisierung weitgehend vermieden werden.



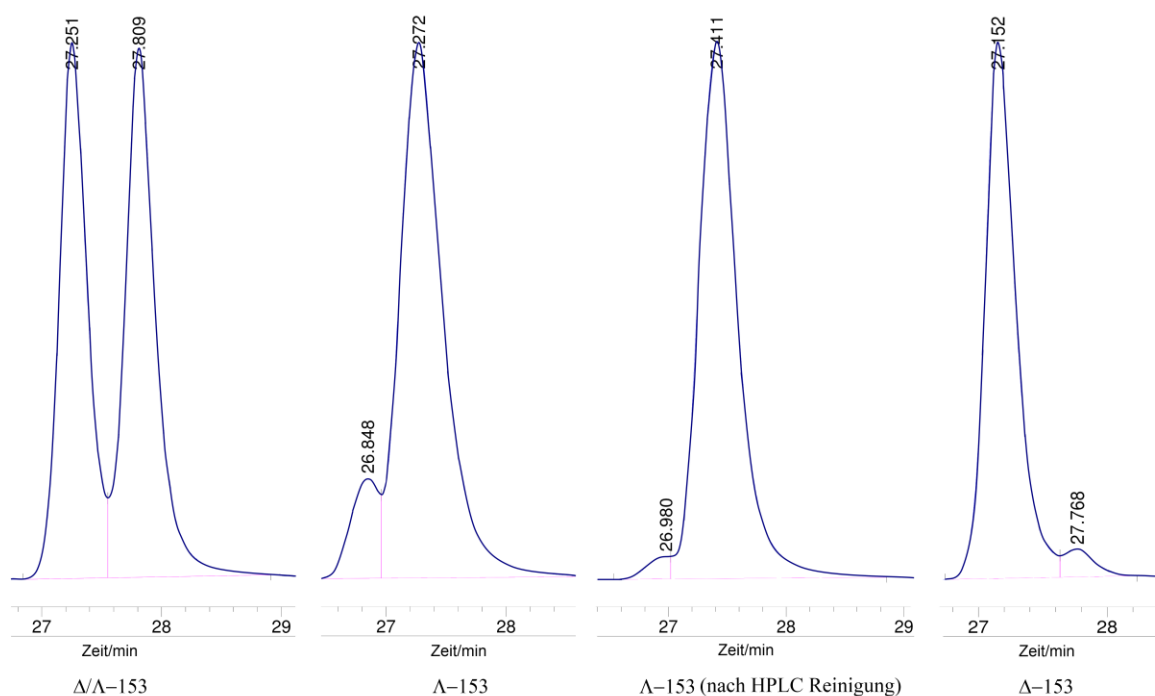
**Schema 28** Die stereoselektive Synthese von Komplex  $\Delta$ -**153** ausgehend von D-Prolin. Die Hexafluorophosphat-Anionen sind nicht dargestellt.



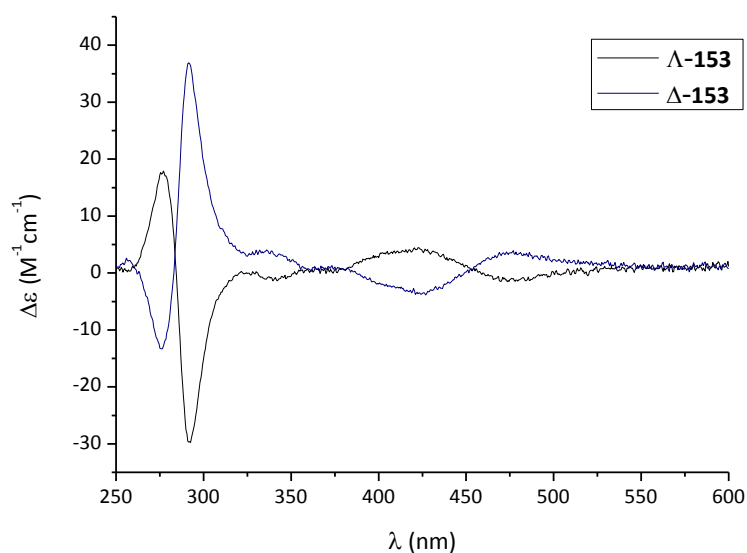
**Abbildung 45**  $^1\text{H}$ -NMR-Analytik verschiedener Stereoisomere von Ruthenium(II)-Komplex **172**. Die Messung erfolgte bei Raumtemperatur mit einer Protonen-Resonanzfrequenz von 300 MHz. Als Lösungsmittel wurde deuteriertes Acetonitril verwendet.

In Abbildung 45 sind  $^1\text{H}$ -NMR Spektren der Stereoisomere des Produkts der ersten Stufe wiedergegeben. Das ebenfalls isolierte Diastereomer  $\Delta$ -(S)-**172** lässt sich gut von den beiden anderen Diastereomeren unterscheiden.

Die analoge Reaktion ausgehend von L-Prolin lieferte etwas niedrigere Ausbeuten.  $\Lambda$ -(S)-**172** und der nachfolgenden Vorläuferkomplex  $\Lambda$ -**173** wurden in einer Ausbeute von 69 % bzw. 80 % dargestellt. Der finale Komplex  $\Lambda$ -**153** wurde in einer Ausbeute von 13 % (e.r. 7:1) dargestellt. Da die Enantiomerenreinheit der  $\Lambda$ -Konfiguration nicht zufriedenstellend war, wurde diese zusätzlich an einer chiralen HPLC gereinigt, so dass ein Enantiomerenverhältnis von 49:1 erreicht werden konnte. Die HPLC-Spuren und CD-Spektren der verschiedenen Stereoisomere sind in Abbildung 46 und 47 wiedergegeben.



**Abbildung 46** HPLC-Spuren der Stereoisomere von Ruthenium(II)-Komplex **153**. Die Enantiomerenverhältnisse von links nach rechts betragen e.r. 1:1, e.r. 1:7, e.r. 1:49 und e.r. 19:1. Bei dem Laufmittel handelt es sich um ein Gemisch aus Acetonitril und Wasser mit 0.1 % TFA. Die exakten Bedingungen der chromatographischen Trennung sind im elektronischen Anhang wiedergegeben.



**Abbildung 47** CD-Spektren der Stereoisomere von Ruthenium(II)-Komplex **153**. Die CD-Messungen wurden in DMSO bei einer Konzentration von 100  $\mu\text{M}$  vorgenommen.

Abschließend wurde der Zusammenhang zwischen Stereokonfiguration und Inhibition untersucht. Der  $\text{IC}_{50}$ -Wert von  $\Lambda$ -**153** lag bei 2-5 nM und von  $\Delta$ -**153** bei 15–22 nM. Die höhere Affinität des  $\Lambda$ -Enantiomers war aufgrund der molekularen Modellierung in Abbildung 43 (rechts) zu erwarten. Dort ist ebenfalls das  $\Lambda$ -Enantiomer dargestellt. Ein Versuch, das  $\Delta$ -Enantiomer in der

Enzymtasche zu modellieren, zeigte, dass dies mit einer sehr viel stärkeren Veränderung der Proteinkonformation verbunden sein muss. Damit kann auch in diesem Fall ein starker Einfluss der Stereokonfiguration auf die Affinität des Inhibitors zum Enzym konstatiert werden.

## 4 Zusammenfassung und Ausblick

### 4.1 Ausgangslage

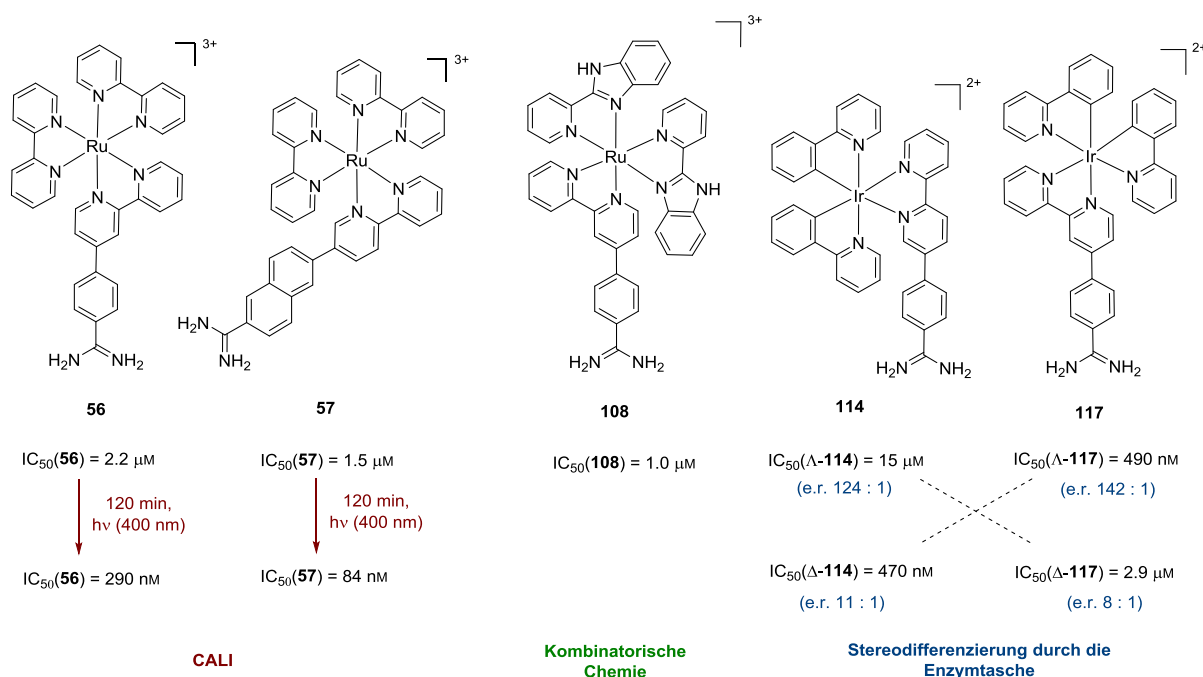
Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, nach dem Vorbild der Kinase-Inhibitoren aus dem Arbeitskreis Meggers metallbasierte Inhibitoren für die Enzymklassen der Serinproteasen, Carboanhydrasen und Poly(ADP-ribose)-Polymerasen zu entwickeln. Auch wenn das Konzept, die strukturelle Vielfalt eines inerten Komplexes zu nutzen und pharmakologisch aktive Liganden anzubringen, beibehalten wurde, erforderten die neuen Enzymklassen eine andere Herangehensweise als bei der Entwicklung der Kinase-Inhibitoren. Bei diesen wurde ein *Screening* mit 451 humanen Proteinkinasen durchgeführt, wobei die Größe der Enzymfamilie eine Identifikation von potenten Leitstrukturen ermöglichte. Da die im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Enzymklassen deutlich kleiner sind und für sie auch kein *Screening* über die gesamte Klasse möglich ist, sollten die Enzymtaschen unter anderem durch molekulare Modellierungen einzeln untersucht werden, um ein enzymspezifisches Inhibitor-Design entwickeln zu können. Dabei wurden bei den Serinproteasen Trypsin, bei den Carboanhydrasen die Carboanhydrase II und bei den Poly(ADP-ribose)-Polymerasen PARP1 in den molekularen Modellierungen verwendet. Die Starrheit der Komplexe ist entropisch und aus Gründen der Selektivität zwar wünschenswert, sie macht jedoch zugleich die Entwicklung neuer Inhibitoren sehr anspruchsvoll: Durch die geringe Flexibilität der Komplexe entsprechen Metallkomplexe noch mehr dem Schlüssel-Schloss-Prinzip von Emil Fischer als konventionelle, peptidomimetische Inhibitoren, so dass geringfügige Fehler im Design nicht durch konformative Änderungen des Inhibitors kompensiert werden können. Ferner sollte festgestellt werden, welche über diesen Ansatz hinausgehenden Möglichkeiten bestehen, um einen Inhibitor zu verbessern. In diesem Zusammenhang wurden die kombinatorische Chemie, CALI und stereoselektive Synthesen von Metallkomplexen untersucht.

### 4.2 Zusammenfassung

#### 4.2.1 Trypsin als Modellsystem für die Entwicklung von bioanorganischen Enzyminhibitoren

Die ersten Inhibitoren wurden für die Serinprotease Trypsin entwickelt. Aufgrund einer weit offenen Enzymtasche, vieler bekannter Kristallstrukturen, dem günstigen Enzymassay und der gut untersuchten Wechselwirkung zwischen Aspartat in der Enzymtasche und der Amidinium-Funktion des Inhibitors, wurde das Enzym als Modellsystem für das Design von bioanorganischen Enzyminhibitoren ausgewählt. Aus medizinischer Sicht ist Trypsin als Ziel der Wirkstoffforschung dagegen von geringer Bedeutung.

Wie bereits erwähnt basiert das Design der Komplexe der vorliegenden Arbeit auf den Ergebnissen von molekularen Modellierungen und der Studie von Proteinkristallstrukturen. Die erste Generation von Trypsin-Inhibitoren wurde entsprechend den Ergebnissen einer solchen molekularen Modellierung auf der Basis von Isochinolin- und Naphthalin-Gerüsten entwickelt. Zwei Ruthenium(II)-Komplexe mit Cyclopentadienyl-Liganden konnten im Rahmen von aufwendigen Synthesen dargestellt werden, allerdings stellte sich heraus, dass eine stereochemisch kontrollierte Synthese nicht möglich war. Aus diesem Grund wurden in den folgenden Generationen 2,2'-Bipyridin-Derivate als Pharmakophor-Liganden eingesetzt. Das Koordinationsverhalten der Liganden ist gut erforscht und die abgeleiteten Ruthenium(II)- und Iridium(III)-Komplexe weisen bessere Möglichkeiten der Stereokontrolle bei der Synthese und Reinigung sowie eine höhere Stabilität auf. Einige Ruthenium(II)-Komplexe können bei der Bestrahlung mit Licht Singulett-Sauerstoff produzieren, so dass sie sich auch für CALI-Experimente anbieten. In Abbildung 48 sind einige ausgewählte Ruthenium(II)- und Iridium(III)-Komplexe sowie die zugehörigen Möglichkeiten der Optimierung der Inhibition wiedergegeben.



**Abbildung 48** Auswahl an bioanorganischen Inhibitoren und Möglichkeiten der Inhibitor-Optimierung. Die IC<sub>50</sub>-Werte für das Enzym Trypsin sind angegeben. Die ersten beiden Verbindungen liegen racemisch vor, während Verbindung **108** ein Gemisch aus bis zu zehn Stereoisomeren ist. Die Verbindungen **114** und **117** wurden stereoselektiv dargestellt. Die gestrichelte Linie bei der Stereodifferenzierung soll den Wechsel der Enantiopräferenz von einer Δ- zu einer Λ-Konfiguration hervorheben.

Die Komplexe **56** und **57** sind mit IC<sub>50</sub>-Werten für Trypsin von 2.2 μM bzw. 1.5 μM die besten Inhibitoren aus einer Auswahl von Ruthenium(II)-Komplexen mit verschiedenen Pharmakophor-Liganden. Die IC<sub>50</sub>-Werte dieser beiden Komplexe konnten durch die Bestrahlung mit Licht noch einmal deutlich auf 290 nM bzw. 84 nM gesenkt werden (in Gegenwart von Natriumazid nach

zwei Stunden Belichtung mit  $\lambda > 400$  nm). Der Einfluss der Geometrie des Komplexes auf die CALI-Effizienz wurde in Kapitel 3.1.3 ausführlich untersucht und diskutiert. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass ein Komplex, der mit hoher Affinität, aber nicht zu dicht an der Enzymtasche, bindet, am besten für CALI-Experimente geeignet ist.

Um die Inhibition auch ohne den Einfluss von Licht zu optimieren, wurden mit Hilfe der kombinatorischen Chemie ca. 50 verschiedene Komplexe biochemisch evaluiert. Auf diesem Weg wurde der Ruthenium(II)-Komplex **108** mit einem  $IC_{50}$ -Wert von  $1.0\ \mu M$  erhalten, was einer Verbesserung der Inhibition um den Faktor 2 entspricht. Aus den Versuchen der kombinatorischen Chemie konnte geschlossen werden, dass sich eine verringerte Ladung des Komplexes positiv auf die Affinität zu Trypsin auswirkt. Aus diesem Grund wurden zu den Ruthenium(II)-Komplexen strukturell analoge Iridium(III)-Komplexe mit einer geringeren Ladung synthetisiert. Da die racemischen Gemische von Komplex **114** und **117** eine gute Inhibition aufwiesen, wurden die enantiomerenreinen Komplexe dargestellt. Hierbei konnte festgestellt werden, dass  $\Delta$ -**114** und  $\Lambda$ -**117** mit 470 nm bzw. 490 nm eine weitaus höhere Affinität zur Enzymtasche von Trypsin aufwiesen als die korrespondierenden Enantiomere  $\Lambda$ -**114** und  $\Delta$ -**117**. Der Wechsel der Enantiopräferenz der Enzymtasche konnte mithilfe von molekularen Modellierungen mit einer Änderung der Orientierung des Liganden um ca.  $180^\circ$  erklärt werden (Kapitel 3.1.5), wobei der Beweis dieser Hypothese letztendlich erst durch die entsprechende Proteinkristallstruktur möglich ist.

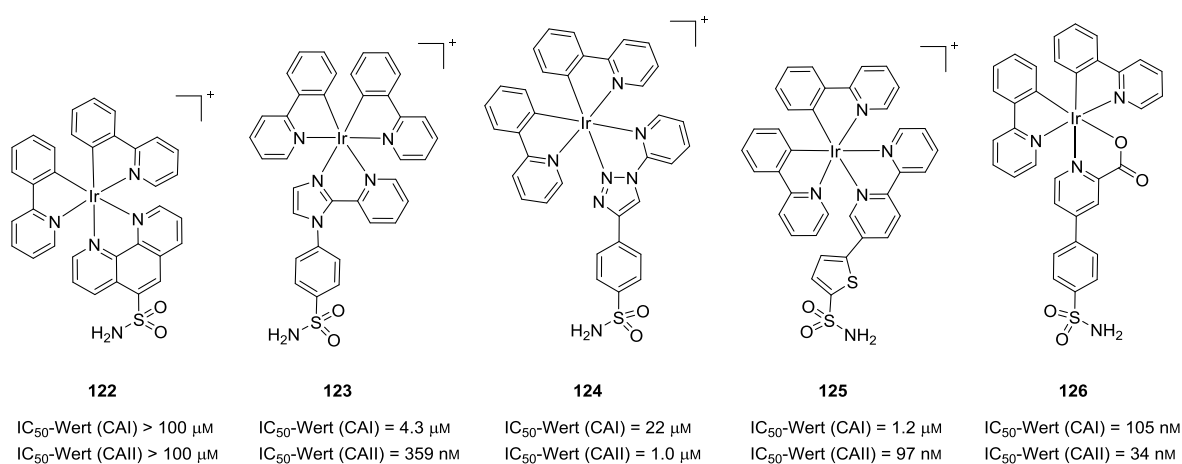
Abschließend lässt sich feststellen, dass sich Trypsin als anspruchsvolles Ziel für die bioanorganische Inhibition herausgestellt hat. Dies ist mit der sehr geringen Flexibilität der Enzymtasche verbunden, die einerseits für die molekulare Modellierung praktisch ist, aber durch die Kombination mit ebenfalls rigiden bioanorganischen Inhibitoren auch dazu führen kann, dass eine effiziente Bindung erschwert wird. Trotzdem hat das Enzym in vielerlei Hinsicht seine Funktion als Modellsystem erfüllt: Es konnte gezeigt werden, dass CALI sich in Kombination mit einem guten Inhibitor nutzen lässt, um die Wirkung der Inhibition nochmals deutlich zu verstärken. Tris(bipyridin)ruthenium(II)-Derivate eignen sich im besonderen Maße für die kombinatorische Chemie. Auch wenn die Verbesserung der Inhibition nur vergleichsweise gering war, konnte gezeigt werden, dass das Konzept durchaus geeignet ist, um eine große Anzahl von Komplexen in einem kurzen Zeitfenster bezüglich ihrer inhibierenden Wirkung zu evaluieren. Besonders interessant war der Zusammenhang zwischen der Stereokonfiguration und der Affinität zu Trypsin bei den Iridium(III)-Komplexen. Es handelt sich hierbei um einen der bisher stärksten Effekte der Enantiodifferenzierung von helikal-chiralen Enzyminhibitoren der bisher beschrieben wurde. Durch die große Anzahl an untersuchten Komplexen und Methoden konnten Rückschlüsse für die Entwicklung bioanorganischer Inhibitoren gezogen werden, die



insbesondere bei der Entwicklung der Carboanhydrase-Inhibitoren berücksichtigt wurden: Da die Aussagekraft von molekularen Modellierungen begrenzt ist, sollte der synthetische Aufwand bei der Auswahl der Liganden stärker mit berücksichtigt werden. Die Pharmakophor-Liganden haben dadurch, dass sie die Position des Metallzentrums in der Enzymtasche bestimmen, eine besondere Bedeutung. Es ist daher sinnvoll, ein begrenztes *Screening* an Pharmakophor-Liganden durchzuführen, bevor die anderen Liganden des Komplexes optimiert werden. Bei letzterem können dem rationalen Design durch eine unvollständige Kontrolle der Stereochemie Grenzen gesetzt sein.

#### 4.2.2 Entwicklung von Carboanhydrase-Inhibitoren

Im weiteren Verlauf der Arbeit wurde versucht, die Carboanhydrasen I und II mit analogen helikal-chiralen Komplexen zu inhibieren. Unter Berücksichtigung der mit den Trypsin-Inhibitoren gewonnenen Erfahrungen wurde eine Auswahl von Carboanhydrase-Inhibitoren mit verschiedenen Pharmakophor-Liganden entwickelt. Die so erhaltenen Iridium(III)-Komplexe inhibieren Carboanhydrasen mit nanomolaren  $IC_{50}$ -Werten und zeigen eine große Spannbreite bezüglich ihrer Affinität und Selektivität. In Abbildung 49 sind einige Iridium(III)-Komplexe und die zugehörigen  $IC_{50}$ -Werte wiedergegeben.



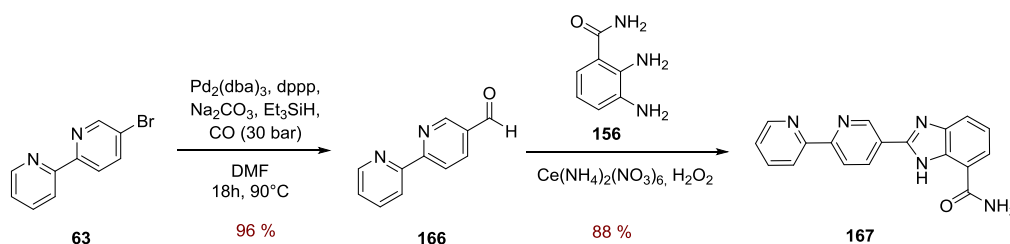
**Abbildung 49** Iridium(III)-Komplexe **122-126** als bioanorganische Carboanhydrase-Inhibitoren. Die  $IC_{50}$ -Werte für Carboanhydrase I und II sind ebenfalls angegeben.

Aus den Beispielen lässt sich eine Struktur-Affinitätsbeziehung ableiten. Der Inhibitor **122** hat keinen Linker zwischen der pharmakophoren Gruppe und dem Phenanthrolin-Grundgerüst, wodurch der Inhibitor nicht in die Enzymtasche passt. Ähnliche Faktoren spielen bei den Komplexen **123-125** eine Rolle, wobei es vorteilhafter ist, wenn sich das Metallzentrum direkt oberhalb der Sulfonamid-Gruppe befindet. Bei Ligand **124** ist es seitlich versetzt, was vermutlich die verminderte Affinität erklärt. Der Iridium(III)-Komplex **123** weist einen  $IC_{50}$ -Wert von  $359 nM$  für Carboanhydrase II auf und hat eine gute Selektivität gegenüber Carboanhydrase I. Die

Selektivität ist bei Inhibitor **125** und **126** geringer, wobei diese mit  $IC_{50}$ -Werten von 97 nM bzw. 37 nM eine noch höhere Inhibition von Carboanhydrase II aufweisen. Beides ist meist dadurch zu erklären, dass ein größerer Abstand des Metallzentrums weniger sterische Hinderungen verursacht, wobei die besonders niedrigen  $IC_{50}$ -Werte von Komplex **126** auch auf die verminderte Gesamtladung durch den monoanionischen Carbonsäure-Liganden zurückzuführen sind.

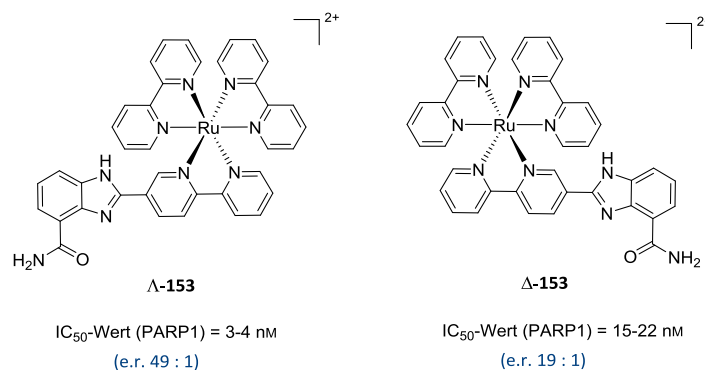
#### 4.2.3 Entwicklung von Poly(ADP-ribose)-Polymerase-1-Inhibitoren

Bei dem PARP1-Inhibitor **153** wurde aufgrund der besonderen Geometrie der Enzymtasche nur ein Ligand synthetisiert. Um diesen darstellen zu können, war die Synthese von (2,2'-Bipyridin)-5-carbaldehyd (**166**) nötig. Obwohl die Darstellung des Aldehyds in der Literatur beschrieben wird, waren die bisherigen Verfahren mit einem hohen Aufwand und sehr niedrigen Ausbeuten verbunden.<sup>215</sup> Hier konnte eine deutliche Verbesserung durch eine palladiumkatalysierte Darstellung aus 5-Brom-2,2'-bipyridin (**63**) in Gegenwart von Natriumcarbonat, Kohlenstoffmonoxid und Triethylsilan erzielt werden (Schema 29).



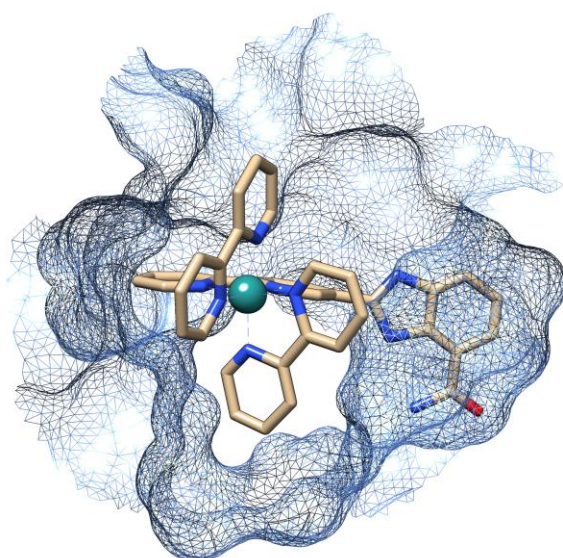
**Schema 29** Synthese von Ligand **167** in zwei Stufen ausgehend von 5-Brom-2,2'-bipyridin (**63**).

Der anschließend synthetisierte Ligand **167** erlaubte die Darstellung des Ruthenium(II)-Komplexes **153**. Dieser wies bei der biochemischen Evaluierung  $IC_{50}$ -Werte für PARP1 im niedrig nanomolaren Bereich auf. Es wurde eine stereokontrollierte Synthese und Reinigung der Enantiomere durchgeführt und so eine Präferenz der Enzymtasche für das  $\Lambda$ -Enantiomer festgestellt (Abbildung 50).



**Abbildung 50** Enantiomere von Ruthenium(II)-Komplex **153**. Die  $IC_{50}$ -Werte für das Enzym PARP1 sind angegeben.

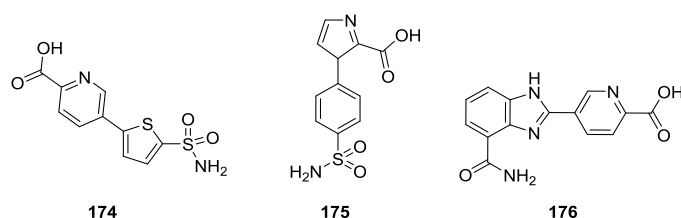
Diese Stereopräferenz war auch basierend auf der molekularen Modellierung (Abbildung 51) erwartet worden. Während bei den Serinproteasen und Carboanhydrasen schon einige Beispiele von (mehr oder weniger) inerten Komplexen als bioanorganische Enzyminhibitoren bekannt waren, gab es bei PARP1 vormals keine derartigen Inhibitoren. Insbesondere in diesem Fall hängt die außergewöhnlich hohe Inhibition sicherlich auch mit einer größeren Flexibilität der Enzymtasche zusammen als dies bei Trypsin der Fall war, so dass diese bei der Auswahl von neuen Enzymklassen für die bioanorganische Inhibition mit berücksichtigt werden sollte. Es konnte auch hier wieder gezeigt werden, dass sich potente helikal-chirale bioanorganische Enzyminhibitoren für sehr unterschiedliche Enzymklassen entwickeln lassen. Speziell bei PARP1 ist das medizinische Interesse an hochselektiven und potenten Inhibitoren groß, so dass die Forschung in dieser Richtung fortgesetzt wird.



**Abbildung 51** Molekulare Modellierung von Ruthenium(II)-Komplexe  $\Lambda$ -153 in der Enzymtasche von PARP1.

## 4.3 Ausblick

Trypsin hat seine Funktion als Modellsystem erfüllt und auch wegen der geringen medizinischen Relevanz sind weitere Untersuchungen in diesem Bereich nicht vorgesehen. Anders stellt sich die Situation bei den beiden anderen Enzymklassen dar. Neue Designs an Liganden sind zwar denkbar, sollten aber vermutlich angesichts der Vielfalt der bisherigen Entwürfe nicht der Schwerpunkt der weiteren Forschung bilden. Durchaus interessant wäre es dagegen in diesem Bereich, monoanionische Derivate der aussichtsreichsten bisherigen Liganden zu entwickeln, wie sie in Abbildung 52 dargestellt sind. Die bisherigen Ergebnisse haben gezeigt, dass hier deutliche Erhöhungen der Affinitäten zu erwarten sind. Außerdem können neutrale Komplexe ggf. eher die Zellmembran überwinden. Für die Synthese der Sulfonamid-Liganden bietet sich ein analoger retrosynthetischer Ansatz wie bei Ligand **150** an (vgl. Kapitel 3.2).



**Abbildung 52** Entwürfe von monoanionischen Liganden.

Abgesehen von der Optimierung der Liganden ist insbesondere die Untersuchung der Inhibition der Carboanhydrasen IX und XII vielversprechend. Hier wiesen schon einige der bisher bekannten bioanorganischen Inhibitoren eine sehr gute Inhibition auf, die in einigen Fällen jene von Carboanhydrase II deutlich übertrifft (vgl. Einleitung). Durch die Vielfalt der bereits synthetisierten Komplexe kann eine Untersuchung der Struktur-Affinitäts-Beziehung mit geringem Aufwand vorgenommen werden. Medizinisch interessant sind diese Enzyme, da sie bei der Behandlung von Krebs relevant sind und extrazellulär vorkommen, so dass der Inhibitor nicht die Zellmembran überwinden muss. Auch bei PARP1 wäre es von großem Interesse, festzustellen, wie hoch die Selektivität gegenüber verwandten Poly(ADP-ribose)-Polymerasen ist, so dass Nebenwirkungen gegebenenfalls verringert werden können.

Die Methoden, die bei der Inhibition von Trypsin entwickelt und verfeinert wurden, lassen sich prinzipiell auf die beiden anderen Enzymklassen übertragen: Mithilfe der kombinatorischen Chemie und CALI lassen sich Inhibitoren optimieren bzw. ihre Effizienz steigern. Die Carboanhydrasen I und II könnten aufgrund der vielen oxidierbaren Histidine in der Umgebung der Enzymtasche besonders sensitiv gegenüber Singulett-Sauerstoff sein und insbesondere bei dem ohnehin schon hochpotenten PARP1-Inhibitor wäre eine weitere Verbesserung der Effizienz bemerkenswert. Bei PARP1 ist aufgrund der engen Ummantelung des

Komplexes durch die Enzymtasche eine deutlich stärker ausgeprägte Struktur-Affinitäts-Beziehung als bei Trypsin zu vermuten, die sich mit der kombinatorischen Chemie systematisch untersuchen ließe.

Ein weiterer Aspekt, der in Zukunft untersucht wird, ist die Frage, inwiefern sich der nanomolar inhibierende Ligand **167** in Kombination mit den hochpotenten Inhibitoren von Casini *et al.* kombinieren lässt. In der Einleitung wurde erläutert, wie ihre Arbeitsgruppe den Goldkomplex  $[\text{Au}(\text{bpy})\text{Cl}_2]\text{PF}_6$  (**24**) nutzt, um das Zink in den Zinkfingern von PARP1 gegen Gold auszutauschen.<sup>112-113</sup> Der Bipyridin-Ligand von Komplex **24** wird dabei abgespalten und ist pharmakologisch nicht wirksam. Hier könnte der Ligand **167** die Funktion des Bipyridins übernehmen, aber bei der Abspaltung zusätzlich selbst als hochpotenter Inhibitor der Enzymtasche wirken. In diesem Fall würde man von einem dualen Wirkmechanismus sprechen, bei dem sowohl die Zinkfinger als auch die Enzymtasche in ihrer Aktivität beeinträchtigt werden. Dies hat allerdings nur noch wenig mit den inerten bioanorganischen Komplexen gemeinsam, die vorrangig in unserem Arbeitskreis entwickelt werden. Inzwischen wurden im Rahmen einer Kooperation mit Casini *et al.* Goldkomplexe mit dem Ligand **167** dargestellt und in Zellassays getestet. Die Forschung steht hier allerdings noch am Anfang und wird fortgesetzt.

Allgemein lässt sich sagen, dass uns mit den in unserem Arbeitskreis entwickelten und verfeinerten Verfahren und Methoden, wie der stereokontrollierten Synthese von Koordinationsverbindungen, der kombinatorischen Chemie und der Desaktivierung mit Licht (CALI), eine Reihe von einzigartigen Werkzeugen für die Optimierung von helikal-chiralen Inhibitoren zur Verfügung stehen, die in Zukunft sicherlich auch bei weiteren, bisher nicht erschlossenen Enzymklassen Anwendung finden werden.

## 5 Experimenteller Teil

### 5.1 Materialien und Methoden

#### 5.1.1 Chemikalien

Kommerziell erhältliche Chemikalien wurden von ABCR, Acros, Alfa Aesar, ChemPur, Fluorochem, Fluka, Sigma-Aldrich, VWR und Trevigen bezogen. Für Reaktionen wurden HPLC-Lösungsmittel verwendet. Acetonitril und Dichlormethan wurden über Calciumhydrid, Tetrahydrofuran über Natrium getrocknet. Andere Lösungsmittel wurden ggf. über Molekularsieb (3 Å) getrocknet. Verbindungen **33–38** wurden bereits in der Diplomarbeit dargestellt.<sup>142</sup> Die Verbindungen **60**,<sup>159</sup> **63**,<sup>162</sup> **64**,<sup>160,162</sup>, **71–74**,<sup>165,167</sup>, **86–87**,<sup>175</sup> **119–120**,<sup>177</sup> **128**,<sup>183</sup> **132**,<sup>221</sup> **138**,<sup>222–223</sup> **144–146**,<sup>224</sup> **156**,<sup>225–226</sup> **158**,<sup>202</sup> **161**,<sup>227</sup> **164**,<sup>209,211–212</sup> **165**,<sup>214</sup> **172**<sup>152</sup> und **173**<sup>228</sup> wurden nach teilweise modifizierten Literaturvorschriften synthetisiert. Da es M. Simon im Rahmen ihrer Bachelorarbeit gelang, die Synthese der Komplexe **53–57** durch Zugabe von Wasser zu optimieren, werden hier ihre Arbeitsvorschriften aufgeführt.<sup>171</sup> Die Vorläuferkomplexe **112** und **113** wurden von F. Ritterbusch zur Verfügung gestellt.<sup>181,229</sup> Der Komplex **108** wurde durch G. Benedek dargestellt. Die Vorläuferkomplexe Di- $\mu$ -chloridotetrakis(2-phenylpyridinato)-diiridium(III),<sup>230–231</sup> Bis(acetonitril)carbonyl( $\eta^5$ -cyclopentadienyl)ruthenium(II),<sup>232–233</sup> Tris(acetonitril)-(1,4,7-trithiacyclononan)ruthenium(II)-Hexafluorophosphat,<sup>234–235</sup> *cis*-Dichloridobis(5,5'-dimethyl-2,2'-bipyridin)ruthenium(II)-Dihydrat,<sup>236</sup> *cis*-Dichloridobis(1,10-phenanthrolin)ruthenium(II)-Dihydrat,<sup>236</sup> *cis*-Dichloridobis(2,2'-bipyridin)ruthenium(II)-Dihydrat<sup>236–239</sup> und Di- $\mu$ -chloridobis[( $\eta^6$ -benzol)chloridoruthenium(II)]<sup>233</sup> wurden nach arbeitskreisinternen Verfahren dargestellt und sind literaturbekannt.

#### 5.1.2 Allgemeine Arbeitsmethoden

Sauerstoffempfindliche Reaktionen wurden unter Verwendung von Schutzgastechniken (Schlenk und Glovebox) durchgeführt. Unter Raumtemperatur sind 16–28 °C zu verstehen. Als Schutzgas wurde Stickstoff (99.999 %) verwendet. Die Begasung mit CO erfolgte ggf. mit den Laborautoklaven der Universität Marburg (Einzelanfertigung,  $p_{\text{max}} = 90$  bar). Mikrowellenreaktionen wurden mit dem Gerät Discover LabMate von CEM durchgeführt. Säulenchromatographien wurden unter Druckluft durchgeführt. Als stationäre Phase wurde Silicagel (Porengröße 60 Å, Partikelgröße 230–400 mesh, Oberfläche 550 m<sup>2</sup>g<sup>-1</sup>) von der Firma Merck verwendet. Alle Verbindungen wurden im Feinvakuum getrocknet. Die Stereokonfiguration von Enantiomeren ist durch den Syntheseverlauf bekannt und wurde durch CD-Spektroskopie

bestätigt. Die Reinheit der Enantiomere wurde mit einer chiralen HPLC bestimmt und die enantiomerenreinen Metallkomplexe wurden unter Ausschluss von Licht gelagert.

### 5.1.3 Geräte der instrumentellen Analytik

NMR-Spektren wurden mit Geräten von Bruker gemessen: Avance 300 B (300 MHz), DRX-400 (400 MHz), Avance 500 (500 MHz), DRX-500 (500 MHz). IR-Spektren wurden mit einem ALPHA FT-IR-Spektrometer von Bruker (Diamant ATR-Modul) gemessen und die Wellenzahl  $\tilde{\nu}$  wird in  $\text{cm}^{-1}$  angegeben. Hochauflösende Massenspektrometrie wurde mit den Geräten Finnigan LTQ-FT (ESI und APCI) und Finnigan MAT95 (EI) von Thermo Fischer Scientific durchgeführt und die atomare Masseneinheit in u angegeben. Die Bestimmung der Massen in der kombinatorischen Chemie erfolgte über ein LC-MS-System von Agilent mit einer  $\text{C}_{18}$ -Säule (Nucleodur) von Macherey-Nagel. Als Detektor kam ein Quadrupol-System zum Einsatz. Für die HPLC-Messungen wurde das System Agilent 1200 HPLC in Kombination mit einer Daicel Chiralpak IA (5  $\mu\text{m}$ ) 250  $\times$  4.6 mm HPLC-Säule verwendet. Die genauen Bedingungen bezüglich Laufmittelgradient, Probenaufgabe und Retentionszeiten sind im elektronischen Anhang wiedergegeben. CD-Spektren wurden mit dem Circular dichroismus Spectropolarimeter J-810 von Jasco gemessen. Absorptionsmessungen erfolgten mit dem Mikroplatten-Reader SpectraMax M5 von Molecular Devices.

### 5.1.4 Molekulare Modellierungen

Die im Rahmen dieser Arbeit gezeigten molekularen Modellierungen basieren auf folgenden bereits publizierten Kristallstrukturen der Enzyme:

Trypsin	PDB 1G3C <sup>56</sup>
Carboanhydrase II	PDB 3RJ7 <sup>82</sup>
PARP1	PDB 3L3M <sup>105</sup>

Bei der molekularen Modellierung wurde mit den Programmen CAChe Workspace (Fujitsu Limited, Version 7.5) und UCSF-Chimera 1.7<sup>141</sup> gearbeitet. Beide erlauben das Darstellen und Bearbeiten von Proteinkristallstrukturen. Für die Erstellung der dreidimensionalen Struktur des Inhibitors wurde, falls keine Kristallstruktur vorlag, CAChe Workspace eingesetzt. Die Struktur wurde energieoptimiert. Der Inhibitor wurde anschließend mit dem in der Enzymtasche vorhandenen Inhibitor überlagert und letzterer gelöscht. Eine Verfeinerung der Konformation des Inhibitors erfolgte ggf. mit UCSF-Chimera. In einigen Fällen wurde für die Proteinstruktur samt Inhibitor mit CAChe Workspace eine Energieoptimierung durchgeführt.

### 5.1.5 Anmerkungen zur NMR-Auswertung

Die Zuordnung der Signale basiert auf 2D-Spektren, Kopplungskonstanten und der chemischen Verschiebung. Als Referenzen für die chemischen Verschiebungen  $\delta$  (in ppm) wurden die deuterierten Lösungsmittel verwendet.<sup>240</sup> Die angegebene Multiplizität der Signale ist als Beschreibung der Signalform anzusehen. Falls eine weitergehende Interpretation der Multiplizitäten möglich ist, erfolgt dies durch eine Zuordnung der Kopplungskonstanten. Bei Pyridin-Systemen ist die Größe der Kopplungskonstanten häufig sehr charakteristisch und vereinfacht die Auswertung. Weiterhin können in derartigen aromatischen Systemen teilweise auch sehr weitreichende Kopplungskonstanten ( $^4J$ ,  $^5J$ ) gemessen werden.<sup>241</sup> Für Amidiniumsalz-Verbindungen ist anzumerken, dass die Protonen der Amidinium-Funktion zwei sehr typische, breite Signale ergeben. Die beiden Peaks entstehen durch die unterschiedliche Abschirmungen der inneren im Vergleich zu den äußeren Protonen der Amidinium-Funktion.<sup>242</sup> Diese Signale werden allerdings häufig durch intermolekulare Protonenaustauschprozesse mit dem deuterierten Lösungsmittel unterdrückt. Im Fall von DMSO- $d^6$  ist dabei neben der Konzentration der Probe vor allem der Wassergehalt ausschlaggebend. In einigen Fällen wurden  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren in  $\text{D}_2\text{O}$  aufgenommen und 2,2-Dimethyl-2-silapentan-5-sulfonsäure als NMR-Standard hinzugefügt.<sup>243</sup> Bei protonenreichen Komplexen mit 2,2'-Bipyridin- und 2-Phenylpyridinato-Liganden ist eine eindeutige Zuordnung meist nicht möglich. Dies gilt insbesondere für Gemische von Komplexen die aus einer Vielzahl von Stereoisomeren bestehen.



## 5.2 Enzym Assays

### 5.2.1 Trypsin Assay

Eine Stammlösung (55  $\mu\text{l}$ , 4.35  $\mu\text{M}$  Trypsin, 250 mM Tris/HCl, 100 mM Calciumchlorid, pH 8.2, gelagert bei  $-80^{\circ}\text{C}$ ) mit Trypsin aus der Bauchspeicheldrüse vom Rind (Sigma-Aldrich) wurde mit einer Pufferlösung (440  $\mu\text{l}$ , 250 mM Tris/HCl, 100 mM  $\text{CaCl}_2$ , pH 8.2, gelagert bei  $-18^{\circ}\text{C}$ ) und Wasser (1265  $\mu\text{l}$ ) verdünnt. Eine Verdünnungsreihe des Inhibitors in DMSO/Wasser (1:9) wurde hergestellt. Eine Mikrotiterplatte (Polystyrol, transparent) wurde mit der verdünnten Trypsinlösung (160  $\mu\text{l}$ /Vertiefung) versetzt und die Inhibitorlösungen (20  $\mu\text{l}$ /Vertiefung) zugegeben. Anschließend wurde eine Substratlösung (420  $\mu\text{l}$ ) durch das Verdünnen einer L-BAPA (*Bachem*, CAS 21653-40-7) Stammlösung (50  $\mu\text{l}$ , 20 mg/ml in DMSO) mit Wasser (370  $\mu\text{l}$ ) hergestellt und nach 15 Minuten zugegeben (20  $\mu\text{l}$ /Vertiefung). Die Absorptionsmessung erfolgte vollautomatisch im Plate-Reader bei 405 nm und wurde zwei Minuten und 42 Minuten nach Zugabe von L-Bapa vorgenommen. Die Absorptionsdifferenzen wurden bestimmt und mit einer Kontrollmessung ohne Inhibitor (d.h. 100% Enzymaktivität) normiert. Der Logarithmus der Inhibitorkonzentration wurde gegen diese Werte aufgetragen und die  $\text{IC}_{50}$ -Werte bei 50% Enzymaktivität abgelesen. Bei einigen Iridium(III)- und Ruthenium(II)-Komplexen wurde zusätzlich eine Kontrolle der Konzentration über Absorptionsmessungen vorgenommen.

### 5.2.2 Thrombin Assay

Eine Stammlösung (66  $\mu\text{l}$ , 4.93  $\mu\text{M}$  Thrombin, 50 mM Natriumcitrat, 200 mM Natriumchlorid, 0.01% PEG-8000, pH 6.5 in Glycerol/Wasser 1:1, gelagert bei  $-80^{\circ}\text{C}$ ) mit Thrombin vom Rind (*Calbiochem*, Kat# 605160) wurde mit einer Pufferlösung (440  $\mu\text{l}$ , 250 mM Tris/HCl, 100 mM  $\text{CaCl}_2$ , pH 8.2) und Wasser (1255  $\mu\text{l}$ ) verdünnt. Der weitere Verlauf ist analog zu dem Trypsin Assay.

### 5.2.3 Carboanhydrase I Assay

Eine Stammlösung (5  $\mu\text{M}$  CAI, 20 mM Tris/HCl, 20 mM Natriumchlorid, pH 8.0, gelagert bei  $-80^{\circ}\text{C}$ ) von Carboanhydrase I aus menschlichen Erythrozyten (Sigma-Aldrich, C4396) wurde mit einer Pufferlösung (50 mM Tris/HCl, 100 mM Natriumsulfat, 0.005% Tween-20, pH 7.6) zu einer 1.5  $\mu\text{M}$  Lösung verdünnt. Eine Verdünnungsreihe des Inhibitors in DMSO/Wasser (1:1) wurde hergestellt. Eine Mikrotiterplatte (Polystyrol, transparent) wurde mit Pufferlösung (75  $\mu\text{l}$ /Vertiefung), Inhibitorlösungen (5  $\mu\text{l}$ /Vertiefung) und der Enzymlösung (10  $\mu\text{l}$ /Vertiefung) versetzt. Außerdem wurde eine Kontrollmessung ohne Inhibitor und eine Hintergrundmessung

ohne Enzym vorgenommen. Eine Substratlösung von 4-Nitrophenylacetat in Acetonitril (2.5 mM) wurde während der Inkubationszeit von 15 Minuten hergestellt und zur Mikrotiterplatte gegeben (10 µl/Vertiefung). Die Absorptionsmessung erfolgte vollautomatisch im Plate-Reader bei 405 nm und wurde 60 Minuten und 120 Minuten nach Zugabe von 4-Nitrophenylacetat vorgenommen. Die Absorptionsdifferenzen wurden nach Abzug der Hintergrundmessung bestimmt und mit einer Kontrollmessung ohne Inhibitor (d.h. 100 % Enzymaktivität) normiert. Der Logarithmus der Inhibitorkonzentration wurde gegen diese Werte aufgetragen und die IC<sub>50</sub>-Werte bei 50 % Enzymaktivität abgelesen.

#### 5.2.4 Carboanhydrase II Assay

Eine Stammlösung (5 µM CAII, 20 mM Tris/HCl, 20 mM Natriumchlorid, pH 8.0, gelagert bei –80 °C) von Carboanhydrase II (Sigma-Aldrich, C6165) wurde mit einer Pufferlösung (50 mM Tris/HCl, 100 mM Natriumsulfat, 0.005 % Tween-20, pH 7.6) zu einer 0.5 µM Lösung verdünnt. Der weitere Verlauf ist analog zum CAI-Assay, wobei die Messungen 30 Minuten und 60 Minuten nach Zugabe des Substrats erfolgten.

#### 5.2.5 Poly(ADP-ribose)-Polymerase 1 Assay

Der PARP1-Assay basiert auf einem kommerziell erhältlichen Assay-Kit von Trevigen. Die Zusammensetzung und die Konzentration der meisten Lösungen ist daher nicht bekannt. Das Grundprinzip des Assays wurde in Kapitel 3.3.1 erläutert. Im ersten Teil des Assays wurden verschiedene Lösungen angesetzt:

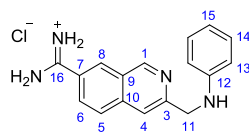
- Verdünnung eines PARP-Puffers (500 µl, Kat# 4671-096-02) mit Wasser (9.5 ml)
- Verdünnungsreihe der Inhibitoren in dem verdünnten PARP-Puffer ausgehend von einer 10 mM Stammlösung in DMSO
- Eine Lösung mit Nicotinamadenindinukleotid, welches mit Biotin markiert wurde, bestehend aus 110 µl PARP-Nährlösung (Kat#4671-096-02), 110 µl aktivierter DNA (in 10 mM Tris/HCl, 1 mM EDTA, pH 8.0) und 880 µl verdünntem PARP-Puffer.
- PARP1-Enzymlösung mit 598 µl verdünnter PARP-Puffer und 2 µl PARP-HSA (Kat# 4668-050-01) – diese Lösung wurde erst kurz vor Zugabe angesetzt.

Anschließend wurden mit Histonen beschichtete Mikrotiterplatten mit PBS-Puffer (Sigma-Aldrich, D 8537, pH 7.4) befeuchtet und die Flüssigkeit nach 30 Minuten wieder entfernt. Die Inhibitoren (10 µl/Vertiefung), die Enzymlösung (15 µl/Vertiefung) und die Lösung mit markiertem Nicotinamadenindinukleotid (25 µl/Vertiefung) wurden zugegeben. Zusätzlich wurde eine Hintergrundmessung ohne Enzym und (mindestens) eine Messung der maximalen

Enzymaktivität ohne Inhibitor angesetzt. Es wurde 60 Minuten inkubiert. Die Mikrotiterplatte wurden mit PBS-Puffer mehrmals gewaschen und eine Streptavidin-Meerrettichperoxidase-Lösung bestehend aus 200 µl Kat#4671-096-04, 1796 µl Wasser und 4 µl Strep-HRP-Stammlösung (Kat# 4800-30-06) zugegeben (50 µl/Vertiefung). Es wurde 60 Minuten inkubiert. Die Mikrotiterplatten wurden mit PBS-Puffer mehrmals gewaschen, das kolorimetrische Substrat (TACS-Sapphire<sup>TM</sup>, Kat# 4822-96-08) zugegeben (50 µl/Vertiefung), 15 Minuten inkubiert und die Reaktion durch Zugabe von Salzsäure (0.2 M, 50 µl/Vertiefung) gestoppt. Die Absorption wurde bei 450 nm bestimmt. Zur Auswertung wurde die Hintergrundabsorption subtrahiert und eine Normierung auf die Enzymaktivität ohne Inhibitor (100 %) durchgeführt. Der Logarithmus der Inhibitorkonzentration wurde gegen diese Werte aufgetragen und die IC<sub>50</sub>-Werte wurden bei 50 % Enzymaktivität abgelesen. Weitere Informationen und die Assay-Beschreibung von Trevigen sind im elektronischen Anhang.

## 5.3 Synthesevorschriften und Analytik

### 3-(Phenylaminomethyl)isochinolin-7-carboximidamid-hydrochlorid (**31**)

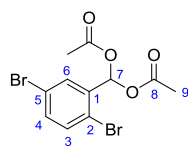


**31** [312.80]

3-(Phenylaminomethyl)isochinolin-7-carbonitril (**42**, 359 mg, 1.38 mmol, 1.00 eq) wurde in Methanol (11.0 ml) vorgelegt und Natriummethanolat (25 % in Methanol, 1.3 ml, 5.54 mmol, 4.01 eq) zugegeben. Es wurde drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es bildete sich eine weiße Suspension. Anschließend wurde Ammoniumchlorid (741 mg, 13.9 mmol, 10.0 eq) zugegeben und sechs Tage bei Raumtemperatur gerührt. Die Salze wurden an der Zentrifuge (4000 U/min, 4 °C, 5 min) abgetrennt, der Rückstand mit wenig Wasser gewaschen und 3-(Phenylaminomethyl)isochinolin-7-carboximidamid-hydrochlorid (**31**, 336 mg, 1.07 mmol, 77.5%) in Form eines rot-braunen Feststoffs erhalten.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 9.79 (s, 2H, H16), 9.55 (s, 2H, H16), 9.45 (s, 1H, H1), 8.79 (s, 1H, H8), 8.18–8.02 (m, 2H, H5/H6), 7.86 (s, 1H, H4), 7.13–7.96 (m, 2H, H14), 6.60 (d, <sup>3</sup>J<sub>H13,H14</sub> = 7.7 Hz, 2H, H13), 6.52 (t, <sup>3</sup>J<sub>H15,H14</sub> = 7.3 Hz, 1H, H15), 4.56 (s, 2H, H11). **<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 165.3 (C3), 156.3 (C1), 153.3 (CAr), 148.3 (CAr), 137.9 (CAr), 129.8 (CAr), 128.9 (2×C13), 128.5 (CAr), 127.3 (CAr), 126.1 (CAr), 125.9 (CAr), 116.3 (CAr), 116.2 (CAr), 112.4 (2×C14), 48.7 (C11). **FT-IR**  $\tilde{\nu}$  = 3052, 1680, 1633, 1601, 1519, 1487, 1450, 1405, 1364, 1326, 1279, 1155, 1098, 898, 834, 753, 721, 795, 616, 572, 561, 516, 472. **HR-MS** ESI (+)  $m/z$  = 277.1440 (277.1448 berechnet für C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>N<sub>4</sub>, [M – Cl]<sup>+</sup>).

### (2,5-Dibromphenyl)methylendiacetat (**33**)



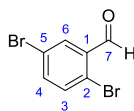
**33** [366.00]

2,5-Dibromtoluol (**32**, 2.10 mg, 8.40 mmol, 1.00 eq) wurde in einem Gemisch aus Essigsäure (21.0 ml) und Essigsäureanhydrid (55.0 ml) vorgelegt und auf 0°C gekühlt. Anschließend erfolgte die Zugabe von Chrom(VI)-Oxid (2.16 g, 21.6 mmol, 2.57 eq) und konzentrierter Schwefelsäure (2.0 ml) unter starkem Rühren. Es wurde eine Stunde bei 0°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Eis gegossen (110 ml) und mit Natriumhydrogencarbonat neutralisiert (Schaumbildung). Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert und zweimal aus Hexan umkristallisiert. (2,5-Dibromphenyl)methylendiacetat (**33**, 1.67 g, 4.56 mmol, 54.2%) wurde in Form eines weißen Feststoffs erhalten.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 7.85 (s, 1H, H7), 7.66 (d,  $^4J_{\text{H6,H4}} = 2.3$  Hz, 1H, H6), 7.46 (d,  $^3J_{\text{H3,H4}} = 8.5$  Hz, 1H, H3), 7.39 (dd,  $^3J_{\text{H4,H3}} = 8.5$  Hz,  $^4J_{\text{H4,H6}} = 2.3$  Hz, 1H, H4), 2.16 (s, 6H, H9).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 168.4 (2×C8), 137.0 (C1), 134.7 (C6), 134.2 (CAr), 131.2 (CAr), 121.7 (C5), 121.3 (C2), 88.5 (C7), 20.8 (2×C9). **FT-IR**  $\tilde{\nu}$  = 3092, 2992, 1769, 1557, 1462, 1370, 1355, 1333, 1225, 1186, 1130, 1086, 1062, 993, 966, 896, 880, 836, 725, 702, 656, 646, 604, 546, 489, 444, 434. **HR-MS** ESI(+)  $m/z$  = 388.8818 (388.8811 berechnet für C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>Br<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Na, [M + Na]<sup>+</sup>).

## 2,5-Dibrombenzaldehyd (**34**)

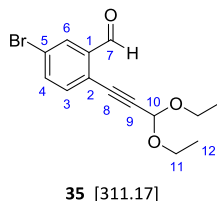


**34** [263.91]

(2,5-Dibromophenyl)methylendiacetat (**33**, 1.67 g, 4.56 mmol, 1.00 eq) wurde in Ethanol (30.0 ml), Wasser (15.0 ml) und Schwefelsäure (1.50 ml) gelöst und 80 Minuten auf 75 °C erwärmt. Der entstandene weiße Niederschlag wurde abfiltriert. Das Filtrat wurde bei reduziertem Druck konzentriert, mit Dichlormethan versetzt und der erhaltene Feststoff mehrmals aus Hexan umkristallisiert. Der abfiltrierte Niederschlag und der durch Umkristallisation erhaltene Feststoff wurden vereinigt. 2,5-Dibrombenzaldehyd (**34**, 1.03 g, 3.90 mmol, 85.5%) wurde in Form eines weißen Feststoffs erhalten.

**DC**  $R_f$  = 0.57 (Hexan/Ethylacetat 95:5).  **$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 10.28 (s, 1H, H7), 8.02 (d,  $^4J_{\text{H6,H4}}$  = 2.3 Hz, 1H, H6), 7.57 (dd,  $^3J_{\text{H4,H3}}$  = 8.5 Hz,  $^4J_{\text{H4,H6}}$  = 2.3 Hz, 1H, H4), 7.52 (d,  $^3J_{\text{H3,H4}}$  = 8.5 Hz, 1H, H3).  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 190.5 (C7), 138.2 (C4), 135.4 (C6), 134.9 (C1), 132.9 (C3), 125.6 (C5), 122.4 (C2). **FT-IR**  $\tilde{\nu}$  = 1676, 1564, 1446, 1374, 1280, 1182, 1128, 1074, 1019, 880, 821, 702, 632, 517, 423. **HR-MS** EI  $m/z$  = 261.8635 (261.8629 berechnet für  $\text{C}_7\text{H}_4\text{OBr}_2$ , [M]).

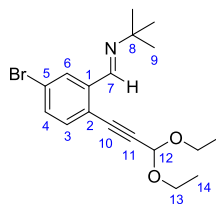
## 5-Brom-2-(3,3-diethoxy-1-propin)benzaldehyd (**35**)



2,5-Dibrombenzaldehyd (**34**, 5.74 g, 21.7 mmol, 1.00 eq) wurde in Triethylamin (80 ml) vorgelegt. 3,3-Diethoxy-1-propin (3.24 g, 25.3 mmol, 1.16 eq) und Dichloridobis(triphenylphosphin)palladium(II) (300 mg, 427  $\mu$ mol, 0.02 eq) wurden zugegeben. Es wurde fünf Minuten bei Raumtemperatur gerührt und mit Kupfer(I)-iodid (410 g, 2.15 mmol, 0.10 eq) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel bei reduziertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (Hexan/Ethylacetat 98:2) gereinigt. 5-Brom-2-(3,3-diethoxy-1-propin)benzaldehyd (**35**, 4.96 g, 15.7 mmol, 72.4%) wurde in Form eines weißen Feststoffs erhalten.

**DC**  $R_f$  = 0.75 (Hexan/Ethylacetat 6:4).  **$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 10.41 (s, 1H, H7), 8.02 (d,  $^4J_{\text{H6,H4}}$  = 2.1 Hz, 1H, H6), 7.66 (dd,  $^3J_{\text{H4,H3}}$  = 8.3 Hz,  $^4J_{\text{H4,H6}}$  = 2.1 Hz, 1H, H4), 7.45 (d,  $^3J_{\text{H3,H4}}$  = 8.2 Hz, 1H, H3), 5.51 (s, 1H, H10), 3.89–3.57 (m, 4H, H11), 1.26 (t,  $^3J_{\text{H12,H11}}$  = 7.1 Hz, 6H, H12).  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 189.9 (C7), 137.5 (C5), 136.7 (C4), 135.1 (C3), 130.4 (C6), 124.1 (C5), 124.0 (C2), 92.7 (C9), 91.7 (C10), 79.8 (C8), 61.4 (2 $\times$ C11), 15.2 (2 $\times$ C12). **FT-IR**  $\tilde{\nu}$  = 2972, 2891, 1688, 1578, 1469, 1390, 1362, 1331, 1260, 1233, 1178, 1112, 1051, 1007, 894, 825, 775, 704, 639, 594, 552. **HR-MS** ESI (+)  $m/z$  = 333.0098 (333.0097 berechnet für  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{BrO}_3\text{Na}$ ,  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ ).

### *N*-*tert*-Butyl(5-brom-2-(3,3-diethoxy-1-propinyl)benzyliden)azan (**36**)



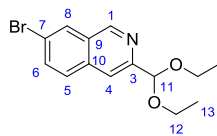
**36** [366.29]

5-Brom-2-(3,3-diethoxy-1-propin)benzaldehyd (**35**, 4.60 g, 14.8 mmol, 1.00 eq) wurde in *tert*-Butylamin (25.0 ml, 239 mmol, 16.1 eq) gelöst und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde *tert*-Butylamin bei reduziertem Druck entfernt und *N*-*tert*-Butyl(5-brom-2-(3,3-diethoxy-1-propinyl)benzyliden)azan (**36**, 5.26 g, 14.4 mmol, 97.3%) in Form von bräunlich-weißen Kristallen erhalten.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 8.65 (s, 1H, H7), 8.17 (d,  $^4J_{\text{H6,H4}} = 2.0$  Hz, 1H, H6), 7.42 (dd,  $^3J_{\text{H4,H3}} = 8.3$  Hz,  $^4J_{\text{H4,H6}} = 2.1$  Hz, 1H, H4), 7.31 (d,  $^3J_{\text{H3,H4}} = 8.3$  Hz, 1H, H3), 5.49 (s, 1H, H12), 3.57–3.86 (m, 4H, H13), 1.29–1.21 (m, 15H, H14/H9). **<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 152.5 (C7), 140.0 (C1), 134.0 (C3), 132.8 (C4), 129.1 (C6), 123.9 (C2), 121.4 (C5), 91.9 (C12), 91.1 (C11), 81.8 (C10), 61.2 (2×C13), 58.2 (C8), 29.7 (3×C9), 15.3 (2×C14). **FT-IR**  $\tilde{\nu}$  = 2971, 2930, 2883, 1638, 1462, 1369, 1355, 1326, 1187, 1115, 1092, 1050, 1008, 895, 818, 787, 546. **HR-MS** ESI (+)  $m/z$  = 366.1060 (366.1063 berechnet für C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>BrNO<sub>2</sub>, [M + H]<sup>+</sup>).



### 7-Brom-3-(diethoxymethyl)isochinolin (**37**)

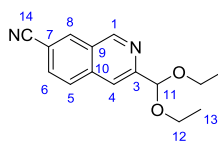


**37** [310.19]

Imin **36** (7.60 g, 20.8 mmol, 1.00 eq) wurde in Dimethylformamid (80.0 ml) vorgelegt und Kupfer(I)-iodid (790 mg, 4.15 mmol, 0.20 eq) zugegeben. Es wurde 110 Minuten bei 120°C gerührt. Die klare gelbe Lösung färbte sich schwarz. Anschließend wurde Dichlormethan (200 ml) zugegeben, mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung gewaschen (2×100 ml), filtriert und das Lösungsmittel des Filtrats bei reduziertem Druck entfernt. Die säulenchromatographische Reinigung (Hexan/Ethylacetat 17:3) lieferte 7-Brom-3-(diethoxymethyl)isochinolin (**37**, 4.47 g, 14.4 mmol, 69.2%) in Form eines hellbraunen Öls.

**DC**  $R_f$  = 0.59 (Hexan/Ethylacetat 3:2). **<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 9.10 (s, 1H, H1), 8.03 (s, 1H, HAr), 7.86 (s, 1H, HAr), 7.65 (s, 2H, HAr), 5.61 (s, 1H, H11), 3.52–3.77 (m, 4H, H12), 1.21 (t,  $^3J_{H13,H12}$  = 7.0, 6H, H13). **<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 152.1 (C3), 150.9 (C1), 134.5 (C10), 133.8 (C6), 129.5 (C8), 129.1 (C9), 128.8 (C5), 121.0 (C7), 117.4 (C4), 102.0 (C11), 61.9 (2×C12), 15.2 (2×C13). **FT-IR**  $\tilde{\nu}$  = 2974, 2928, 2877, 1709, 1624, 1580, 1479, 1445, 1380, 1369, 1336, 1301, 1266, 1235, 1159, 1132, 1106, 1093, 1053, 1005. **HR-MS** ESI (+)  $m/z$  = 310.0435 (310.0437 berechnet für C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>BrNO<sub>2</sub>, [M + H]<sup>+</sup>).

### 3-(Diethoxymethyl)isochinolin-7-carbonitril (**38**)

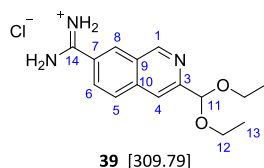


**38** [256.29]

7-Brom-3-(diethoxymethyl)isochinolin (**37**, 350 mg, 1.13 mmol, 1.00 eq) wurde in einem druckfesten Schraubdeckelgefäß in *m*-Xylol (2.1 ml) vorgelegt und Kupfer(I)-iodid (25 mg, 131 µmol, 0.12 eq), Kaliumiodid (49 mg, 295 µmol, 0.26 eq), Natriumcyanid (70 mg, 1.43 mmol, 1.26 eq) sowie *N,N'*-Dimethylethylendiamin (200 µl, 186 mmol, 0.16 eq) wurden zugegeben. Es wurde 18 Stunden bei 180 °C gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur gebracht, Dichlormethan im Überschuss zugegeben und die organische Phase mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel bei reduziertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/Ethylacetat 4:1) wurde 3-(Diethoxymethyl)-isochinolin-7-carbonitril (**38**, 250 mg, 985 µmol, 87.2%) in Form eines weißen Feststoffs erhalten.

**DC**  $R_f$  = 0.47 (Hexan/Ethylacetat 3:2). **<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 9.31 (s, 1H, H1), 8.36 (s, 1H, H8), 8.00 (s, 1H, H4), 7.95 (d,  $^3J_{H5,H6}$  = 8.6 Hz, 1H, H5), 7.80 (dd,  $^3J_{H6,H5}$  = 8.6 Hz,  $^4J_{H6,H8}$  = 1.4 Hz, 1H, H6), 5.67 (s, 1H, H11), 3.63–3.74 (m, 4H, H12), 1.26 (t,  $^3J_{H13,H12}$  = 7.1 Hz, 6H, H13). **<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 155.0 (C3), 152.5 (C1), 137.6 (C10), 133.9 (C8), 131.0 (C6), 128.8 (C5), 127.3 (C9), 118.3 (C14), 117.7 (C4), 111.2 (C7), 102.0 (C11), 62.4 (2×C12), 15.4 (2×C13). **FT-IR**  $\tilde{\nu}$  = 3066, 3029, 2976, 2925, 2891, 2227, 1955, 1627, 1597, 1494, 1481, 1441, 1405, 1391, 1370, 1359, 1338, 1315, 1275, 1245, 1195, 1167, 1151, 1138, 1111, 1091, 1046, 1005. **HR-MS** ESI (+)  $m/z$  = 279.1102 (279.1104 berechnet für C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>2</sub>, [M + Na]<sup>+</sup>).

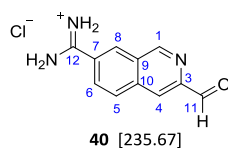
### 3-(Diethoxymethyl)isochinolin-7-carboximidamid-hydrochlorid (**39**)



Nitril **38** (600 mg, 2.34 mmol, 1.00 eq) wurde in Methanol (6.0 ml) vorgelegt und Natriummethanolat (25%ig in Methanol, 1.30 ml, 5.85 mmol, 2.50 eq) zugegeben. Es wurde drei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend erfolgte die Zugabe von Ammoniumchlorid (1.88 g, 35.1 mmol, 15.0 eq). Es wurde weitere fünf Tage bei Raumtemperatur gerührt. Dichlormethan (20 ml) wurde zugegeben und der Feststoff an der Zentrifuge (4000 U/min, 4 °C, 5 min) abgetrennt. Der erhaltene Feststoff wurde mit Aceton (50 ml) gewaschen und 3-(Diethoxymethyl)isochinolin-7-carboximidamid-hydrochlorid (**39**, 355 mg, 1.15 mmol, 49.1 %) wurde in Form eines gelblich-weißen Feststoffs erhalten.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, MeOD)  $\delta$  = 9.44 (s, 1H, H1), 8.71–8.66 (m, 1H, H8), 8.23 (d,  $^3J_{\text{H5,H6}}$  = 8.7 Hz, 1H, H5), 8.15 (s, 1H, H4), 8.10 (dd,  $^3J_{\text{H6,H5}}$  = 8.7 Hz,  $^4J_{\text{H6,H8}}$  = 1.9 Hz, 1H, H6), 5.70 (s, 1H, H11), 3.70 (q,  $^3J_{\text{H12,H13}}$  = 7.1 Hz, 4H, H12), 1.26 (t,  $^3J_{\text{H13,H12}}$  = 7.1 Hz, 6H, H13). **<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, MeOD)  $\delta$  = 167.9 (C14), 155.1 (C3), 154.4 (C1), 139.8 (C7), 130.7 (CAr), 129.9 (CAr), 129.6 (CAr), 128.9 (CAr), 128.6 (CAr), 119.2 (C4), 102.8 (C11), 63.2 (2×C12), 15.5 (2×C13). **HR-MS** ESI (+)  $m/z$  = 274.1551 (274.1550 berechnet für C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, [M – Cl]<sup>+</sup>).

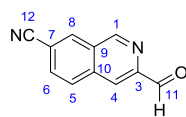
### 3-Formylisochinolin-7-carboximidamid-hydrochlorid (**40**)



3-(Diethoxymethyl)isochinolin-7-carboximidamid-hydrochlorid (**39**, 10 mg, 32.3  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq) wurde in Aceton (2.40 ml, 32.6 mmol, 1009 eq) vorgelegt und mit Iod (2.5 mg, 9.85  $\mu\text{mol}$ , 0.30 eq) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 10 Minuten bei 100 °C in der Mikrowelle (300 W) erwärmt. Das Lösungsmittel wurde bei reduziertem Druck entfernt. 3-Formylisochinolin-7-carboximidamid-hydrochlorid (**40**, 5 mg, 21.2  $\mu\text{mol}$ , 65.6%) wurde in Form eines weißen, instabilen Feststoffs erhalten.

**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 10.22 (s, 1H, H11), 9.68 (s, 1H, H1), 9.65 (s, 2H, H12), 9.30 (s, 2H, H12), 8.79 (s, 1H, HAr), 8.65 (s, 1H, HAr), 8.48 (d,  $^3J_{\text{H5,H6}}$  = 8.7, 1H, H5), 8.18 (dd,  $^3J_{\text{H6,H5}}$  = 8.6 Hz,  $^4J_{\text{H6,H8}}$  = 1.7 Hz, 1H, H6). **HR-MS** ESI (+)  $m/z$  = 200.0820 (200.0818 berechnet für  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_3\text{O} [\text{M} - \text{Cl}]^+$ ).

### 3-Formylisochinolin-7-carbonitril (**41**)

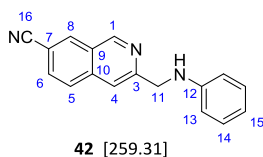


**41** [182.18]

Nitril **38** (100 mg, 390  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq) wurde in Aceton (5.0 ml, 68.0 mmol, 174 eq) vorgelegt und mit Iod (134 mg, 528  $\mu\text{mol}$ , 1.35 eq) versetzt. Es wurde 5 Minuten auf 100 °C in der Mikrowelle erwärmt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abgekühlt und durch Silicagel filtriert (Hexan/Ethylacetat 1:1). 3-Formylisochinolin-7-carbonitril (**41**, 65 mg, 357  $\mu\text{mol}$ , 91.5 %) wurde in Form eines gelblichen Feststoffs erhalten.

**$^1\text{H}$ -NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 10.18 (s, 1H, H11), 9.59 (s, 1H, H1), 8.95–8.85 (m, 1H, HAr), 8.60 (s, 1H, HAr), 8.42 (d,  $^3J_{\text{H5,H6}}$  = 8.6 Hz, 1H, H5), 8.19 (dd,  $^3J_{\text{H6,H5}}$  = 8.5 Hz,  $^4J_{\text{H6,H8}}$  = 1.6 Hz, 1H, H6).  **$^{13}\text{C}$ -NMR** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 193.2 (C11), 153.8 (C1), 148.3 (C3), 136.5 (CAr), 134.5 (CAr), 131.9 (CAr), 130.2 (CAr), 128.9 (CAr), 121.3 (CAr), 118.2 (C12), 112.3 (C7). **FT-IR**  $\tilde{\nu}$  = 3851, 3379, 3072, 2958, 2958, 2925, 2867, 2227, 2181, 2138, 2093, 2029, 2009, 1989, 1960, 1929, 1898, 1806, 1726, 1697, 1620, 1583, 1488, 1462, 1445, 1402, 1384, 1364, 1317, 1265, 1193, 1156, 1126, 1070, 1049, 1014. **HR-MS** ESI (+)  $m/z$  = 183.0549 (183.0553 berechnet für  $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{N}_2\text{O}$ ,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ).

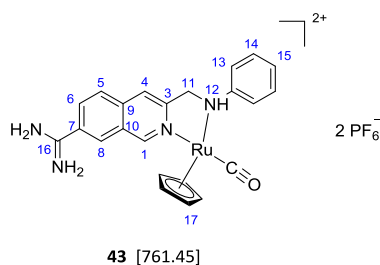
### 3-(Phenyliminomethyl)isochinolin-7-carbonitril (**42**)



3-(Diethoxymethyl)isochinolin-7-carbonitril (**38**, 200 mg, 780  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq) wurde in Aceton (9.20 ml, 125 mmol, 160 eq) vorgelegt und mit Iod (40 mg, 158  $\mu\text{mol}$ , 0.20 eq) versetzt. Es wurde 15 Minuten auf 100 °C in der Mikrowelle (300 W) erwärmt. Anschließend wurde Aceton bei reduziertem Druck entfernt und der Rückstand mit Ethanol (9.1 ml) und Essigsäure (8.9 ml) versetzt. Es wurde Anilin (107  $\mu\text{l}$ , 1.17 mmol, 1.50 eq) zugegeben und 30 Minuten bei 30 °C gerührt. Nach Zugabe von Natriumtriaceoxyborhydrid (248 mg, 1.17 mmol, 1.50 eq) wurde 16 Stunden bei 30 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser versetzt (200 ml) und mit Dichlormethan (100 ml) extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit Natriumcarbonat neutralisiert und erneut mit Dichlormethan (2  $\times$  100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel bei reduziertem Druck entfernt. Die säulenchromatographische Reinigung (Hexan/Ethylacetat 1:1) des Rückstands lieferte 3-(Phenyliminomethyl)isochinolin-7-carbonitril (**42**, 177 mg, 683  $\mu\text{mol}$ , 87.6%) in Form eines roten Öls.

**DC**  $R_f$  = 0.19 (Hexan/Ethylacetat 9:1).  **$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 9.30 (s, 1H, H1), 8.34 (s, 1H, H8), 7.83 (d,  $^3J_{\text{H5,H6}}$  = 8.6 Hz, 1H, H5), 7.80–7.73 (m, 2H, H6/H4), 7.18 (dd,  $^3J_{\text{H14,H13}}$  = 8.5 Hz,  $^3J_{\text{H14,H15}}$  = 7.4 Hz, 2H, H14), 6.74 (t,  $^3J_{\text{H15,H14}}$  = 7.3 Hz, 1H, H15), 6.68 (dd,  $^3J_{\text{H13,H14}}$  = 8.5 Hz,  $^4J_{\text{H13,H15}}$  = 0.9 Hz, 2H, H13), 4.67 (s, 2H, H11).  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 156.1 (C3), 152.7 (C1), 147.7 (C12), 137.8 (C10), 134.0 (C8), 131.0 (C6), 129.5 (2  $\times$  C13), 128.1 (C5), 126.6 (C9), 118.4 (C16), 118.1 (C15 oder C4), 117.3 (C15 oder C4), 113.2 (2  $\times$  C14), 110.6 (C7), 49.6 (C11). **FT-IR**  $\tilde{\nu}$  = 3386, 3027, 2965, 2928, 2579, 2227, 1933, 1709, 1628, 1601, 1500, 1450, 1427, 1404, 1363, 1326, 1250, 1180, 1151, 1101, 1077, 1046, 1004. **HR-MS** ESI (+)  $m/z$  = 260.1175 (260.1182 berechnet für  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_3$ ,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ).

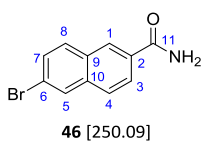
## Ruthenium(II)-Komplex **43**



Ligand **42** (24 mg, 77  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq) wurde in einem Gemisch aus Methanol (3.0 ml) und Acetonitril (4.0 ml) in einem druckfesten Schraubdeckelgefäß vorgelegt. Nach Zugabe von Di(acetonitril)carbonyl( $\eta^5$ -cyclopentadienyl)ruthenium(II)-hexafluorophosphat (40 mg, 96  $\mu\text{mol}$ , 1.25 eq) wurde das Reaktionsgemisch 24 Stunden bei 45 °C gerührt. Die Lösung färbte sich rot. Es folgte eine säulenchromatographische Reinigung (Acetonitril/Wasser/ges. Kaliumnitrat-Lösung 100:3:1). Das Laufmittel wurde bei reduziertem Druck entfernt, der Rückstand mit wenig Wasser angelöst und der Komplex mit gesättigter Ammoniumhexafluorophosphat-Lösung (0.2 ml) ausgefällt. Der Komplex wurde an der Zentrifuge (4000 U/min, 4 °C, 5 min) abgetrennt und mit Wasser gewaschen. Komplex **43** (35 mg, 46  $\mu\text{mol}$ , 59.7%) wurde in Form eines rot-braunen Feststoffs erhalten. Es handelt sich bei dem Komplex um eine Mischung aus zwei Diastereomeren (d.r. 4:5), die nicht getrennt isoliert wurden. Da sich die einzelnen Datensätze der beiden Diastereomere aber im  $^1\text{H}$ -NMR eindeutig identifizieren lassen, wird ihre Analytik getrennt aufgeführt.

**DC**  $R_f$  = 0.15 (Acetonitril/Wasser/ges. Kaliumnitrat-Lösung 100:3:1).  **$^1\text{H}$ -NMR** (500 MHz, DMSO)  $\delta$  (Diastereomer 1) = 9.94 (s, 1H, H1), 9.63 (s, 2H, H16), 9.50 (t,  $^3J_{\text{H12,H11}}$  = 5.7 Hz, 1H, H12), 9.45 (s, 2H, H16), 8.62 (s, 1H, H8), 8.37 (s, 1H, H4), 8.30 (s, 1H, H5), 8.21–8.19 (m, 1H, H6), 7.38–7.31 (m, 2H, H14), 7.25–7.20 (m, 2H, H13), 7.13 (t,  $^3J_{\text{H15,H14}}$  = 7.4 Hz, 1H, H15), 5.27 (s, 5H, H17), 4.85–4.95 (m, 1H, H11), 4.78 (dd,  $^3J_{\text{H11,H12}}$  = 4.9 Hz,  $^2J_{\text{H11,H11}}$  = 16.0 Hz, 1H, H11).  $\delta$  (Diastereomer 2) = 9.97 (s, 1H, H1), 9.64 (s, 2H, H16), 9.46 (s, 2H, H16), 9.08 (t,  $^3J_{\text{H12,H11}}$  = 5.5 Hz, 1H, H12), 8.66 (s, 1H, H8), 8.37 (s, 1H, H4), 8.32 (s, 1H, H5), 8.19–8.17 (m, 1H, H6), 7.38–7.31 (m, 2H, H14), 7.25–7.20 (m, 2H, H13), 7.18 (t,  $^3J_{\text{H15,H14}}$  = 7.4 Hz, 1H, H15), 5.07 (dd,  $^3J_{\text{H11,H12}}$  = 7.4 Hz,  $^2J_{\text{H11,H11}}$  = 15.7 Hz, 1H, H11), 4.91 (s, 5H, H17), 4.62 (dd,  $^3J_{\text{H11,H12}}$  = 4.7 Hz,  $^2J_{\text{H11,H11}}$  = 15.8 Hz, 1H, H11).  **$^{13}\text{C}$ -NMR** (126 MHz, DMSO)  $\delta$  (Diastereomer 1 und 2) = 165.6 (CAr), 162.0 (CAr), 161.8 (CAr), 159.0 (CAr), 158.7 (CAr), 156.2 (CAr), 153.0 (CAr), 138.0 (CAr), 131.4 (CAr), 129.93 (CAr), 129.86 (CAr), 129.7 (CAr), 129.0 (CAr), 128.0 (CAr), 127.1 (CAr), 125.7 (CAr), 119.3 (CAr), 119.2 (CAr), 118.7 (CAr), 84.0 (C17), 83.4 (C17), 60.5 (C11), 60.3 (C11). **HR-MS** ESI (+)  $m/z$  = 471.0612 (471.0757 berechnet für  $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{ORu}$ ,  $[\text{M} - 2\text{PF}_6 - \text{H}]^+$ ).

## 6-Brom-2-naphthamid (**46**)

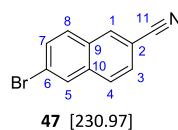


Thionylchlorid (5.46 ml, 75.3 mmol, 4.50 eq) wurde in Toluol (50.0 ml) vorgelegt und mit Dimethylformamid (0.26 ml, 3.35 mmol, 0.20 eq) versetzt. Anschließend wurde 6-Brom-naphtalin-2-carbonsäure (**44**, 4.20 g, 16.73 mmol, 1.00 eq) in der Lösung suspendiert, drei Stunden refluxiert (130°C) und das Lösungsmittel anschließend bei reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt (4.46 g) wurde in Dichlormethan (55.0 ml) gelöst. Ammoniak wurde zehn Minuten lang durchgeleitet. Die vormals orangene Lösung bildete eine weiße Suspension. Anschließend wurde das Produkt mit Wasser (50 ml) und Dichlormethan (50 ml) gewaschen. 6-Brom-2-naphthamid (**46**, 3.48 g, 13.9 mmol, 84.1%) wurde in Form eines weißen Feststoffs erhalten.

**DC**  $R_f = 0.54$  (Dichlormethan/Methanol 9:1).  **$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz, DMSO)  $\delta = 8.50$  (s, 1H, HAr), 8.27 (s, 1H, HAr), 8.18 (s, 1H, H11), 8.05–7.92 (m, 3H, HAr), 7.70 (dd,  $J = 8.8$  Hz,  $J = 1.7$  Hz, 1H, HAr), 7.53 (s, 1H, H11).  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 167.6$  (C11), 135.2 (CAr), 132.2 (CAr), 131.0 (CAr), 130.7 (CAr), 129.6 (CAr), 129.5 (CAr), 127.8 (CAr), 127.0 (CAr), 125.5 (CAr), 120.9 (C2). **FT-IR**  $\tilde{\nu} = 3357, 3160, 3047, 1649, 1613, 1460, 1403, 1343, 1181, 1133, 1059, 885, 808, 730, 624, 537, 474$ . **HR-MS** EI (+)  $m/z = 248.9790$  (248.9789 berechnet für  $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{NOBr}$ , [M]).



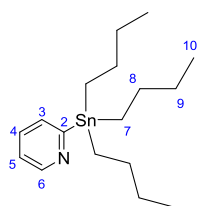
## 6-Brom-2-naphthonitril (**47**)



6-Bromnaphthalin-2-carbonsäureamid (**46**, 3.20 g, 12.8 mmol, 1.0 eq) wurde in Dichlormethan (80.0 ml) und Pyridin (4.80 ml, 59.5 mmol, 4.65 eq) vorgelegt und im Eisbad gekühlt. Bei tropfenweiser Zugabe von Trifluoressigsäureanhydrid (4.00 ml, 28.4 mmol, 2.22 eq) löste sich die Suspension langsam auf. Die Lösung färbte sich orange. Es wurde 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde mit Dichlormethan und Wasser versetzt. Die organische Phase wurde abgetrennt, bei reduziertem Druck konzentriert und das Rohprodukt säulenchromatographisch (Hexan/Ethylacetat 1:1, Filtersäule) gereinigt. Verbleibendes Pyridin wurde im Feinvakuum entfernt. 6-Bromnaphthalin-2-nitril (**47**, 2.68 g, 11.5 mmol, 90.2%) wurde in Form eines weißen Feststoffs erhalten.

**DC**  $R_f$  = 0.41 (Hexan/Ethylacetat 4:1).  **$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz, DMSO)  $\delta$  = 8.60 (s, 1H, H1), 8.36 (d,  $^4J_{\text{H5,H7}}$  = 1.8 Hz, 1H, H5), 8.15–7.94 (m, 2H, HAr), 7.89–7.72 (m, 2H, HAr).  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (75 MHz, DMSO)  $\delta$  = 135.3 (C10), 134.4 (C1), 130.8 (CAr), 130.6 (CAr), 130.4 (C9), 130.0 (CAr), 128.5 (CAr), 127.5 (CAr), 122.8 (C6), 118.9 (C11), 108.9 (C2). **FT-IR**  $\tilde{\nu}$  = 2222, 1621, 1584, 1491, 1458, 1357, 1332, 1187, 1158, 1061, 884, 808, 643, 473, 452. **HR-MS** EI  $m/z$  = 230.9698 (230.9684 berechnet für  $\text{C}_{11}\text{H}_6\text{NBr}$ , [M]).

## 2-(Tributylzinn)pyridin (**48**)

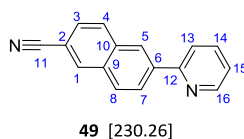


**48** [368.14]

2-Brompyridin (**62**, 3.09 ml, 31.7 mmol, 1.00 eq) wurde in Tetrahydrofuran (20 ml) vorgelegt und auf  $-78^{\circ}\text{C}$  gekühlt. *n*-Butyllithium in Hexan (2.5 M, 15.2 ml, 38.0 mmol, 1.20 eq) wurde tropfenweise zugegeben. Die gelbliche Lösung färbte sich schwarz-rot. Nach 80 Minuten wurde Tributylzinnchlorid (10.3 ml, 38.0 mmol, 1.20 eq) zügig zugetropft. Anschließend wurde die Lösung langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Die Reaktionslösung wurde mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung (40 ml) versetzt, Tetrahydrofuran bei reduziertem Druck entfernt und der wässrige Rückstand mit Dichlormethan extrahiert. Das Rohprodukt wurde über eine kurze Filtersäule (Hexan/Ethylacetat 4:1) gereinigt. Anschließend wurde es in Acetonitril gelöst und der Bodensatz abdekantiert. Nach dem Waschen mit etwas Ammoniumhydroxid (10%ig in Wasser) und Entfernung des Lösungsmittels bei reduziertem Druck wurde 2-(Tributylzinn)pyridin (**48**, 10.7 g, 29.1 mmol, 91.8 %) in Form eines gelben Öls erhalten.

**DC**  $R_f = 0.91$  (Hexan/Ethylacetat 4:1).  **$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 8.72$  (ddd,  $^3J_{\text{H6,H5}} = 4.9$  Hz,  $^4J_{\text{H6,H4}} = 1.8$  Hz,  $^5J_{\text{H6,H3}} = 1.0$  Hz, 1H, H6), 7.52–7.43 (m, 1H, H4), 7.42–7.35 (m, 1H, H3), 7.09 (ddd,  $^3J_{\text{H5,H4}} = 7.5$  Hz,  $^3J_{\text{H5,H6}} = 4.9$  Hz,  $^4J_{\text{H5,H3}} = 1.6$  Hz, 1H, H5), 1.69–1.43 (m, 6H, H8), 1.32 (dd,  $J = 15.0$  Hz,  $J = 7.2$  Hz, 6H, H9), 1.24–0.98 (m, 6H, H7), 0.87 (t,  $^3J_{\text{H10,H9}} = 7.3$  Hz, 9H, H10).  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 174.2$  (C2), 150.6 (C6), 133.3 (C4), 132.5 (C3), 122.07 (C5), 29.2 ( $3 \times \text{C8}$ ), 27.5 ( $3 \times \text{C9}$ ), 13.8 ( $3 \times \text{C10}$ ), 9.9 ( $3 \times \text{C7}$ ). **FT-IR**  $\tilde{\nu} = 2956, 2921, 2850, 1561, 1454, 1414, 1376, 1149, 1973, 1045, 989, 960, 870, 746, 688, 622, 594$ . **HR-MS** APCI (+)  $m/z = 370.1550$  (370.1551 berechnet für  $\text{C}_{17}\text{H}_{32}\text{NSn}$ ,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ).

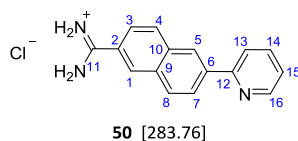
## 6-(Pyridin-2-yl)-2-naphthonitril (**49**)



6-Brom-2-naphthonitril (**47**, 2.00 g, 8.62 mmol, 1.00 eq) und 2-(Tributylstannyl)pyridin (4.76 g, 12.9 mmol, 1.50 eq) wurden in *o*-Xylol (40.0 ml) vorgelegt. Nach Zugabe von Tetrakis(triphenylphosphin)palladium (500 mg, 433  $\mu$ mol, 0.05 eq) wurde 18 Stunden bei 130 °C gerührt und das Lösungsmittel anschließend bei reduziertem Druck entfernt. Die säulen-chromatographische Reinigung (Hexan/Ethylacetat 4:1) lieferte 6-(Pyridin-2-yl)-2-naphthonitril (**49**, 1.10 g, 4.78 mmol, 55.4 %) in Form eines weißen Feststoffs.

**DC**  $R_f$  = 0.24 (Hexan/Ethylacetat 4:1).  **$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 8.79 (ddd,  $^3J_{\text{H16,H15}}$  = 4.9 Hz,  $^4J_{\text{H16,H14}}$  = 1.6 Hz,  $^5J_{\text{H16,H13}}$  = 1.0 Hz, 1H, H16), 8.56 (s, 1H, H5), 8.33–8.23 (m, 2H, HAr), 8.02 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 2H, HAr), 7.95–7.82 (m, 2H, HAr), 7.64 (dd,  $^3J_{\text{H13,H14}}$  = 8.5 Hz,  $^4J_{\text{H13,H15}}$  = 1.6 Hz, 1H, H13), 7.39–7.31 (m, 1H, HAr).  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 156.1 (C12), 149.8 (C16), 137.6 (CAr), 135.0 (CAr), 134.0 (CAr), 132.6 (CAr), 130.1 (CAr), 129.2 (CAr), 127.1 (CAr), 126.6 (CAr), 126.5 (CAr), 123.2 (CAr), 121.41 (CAr), 119.3 (C11), 110.1 (C2). **FT-IR**  $\tilde{\nu}$  = 2954, 2921, 2853, 2218, 1580, 1456, 1427, 1399, 1370, 1339, 1275, 1239, 1152, 1057, 987, 898, 814, 770, 736, 668, 612, 587, 470, 438, 399. **HR-MS** EI  $m/z$  = 230.0834 (230.0844 berechnet für  $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{N}_2$ , [M]).

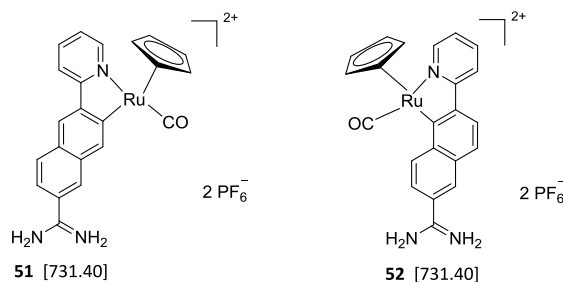
## 6-(Pyridin-2-yl)-2-naphthimidamid-hydrochlorid (**50**)



6-(Pyridin-2-yl)-2-naphthonitril (**49**, 200 mg, 869  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq) wurde in Tetrahydrofuran (5.00 ml) gelöst und mit Lithiumbis(trimethylsilyl)amid in Hexan (1 M, 3.47 ml, 3.47 mmol, 4.00 eq) versetzt. Die klare gelbliche Lösung wurde 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Bei Zugabe von konzentrierter Salzsäure (3.0 ml) fiel ein weißer Niederschlag aus. Aceton (40 ml) wurde zugegeben und der Niederschlag abfiltriert. Die Mischung aus Produkt und Salzen wurde in Wasser gelöst und mit Natronlauge (6 M) auf pH 14 gebracht. Es wurde mit Dichlormethan extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel bei reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in Aceton gelöst und mit konzentrierter Salzsäure (2 ml) ausgefällt. Der Niederschlag wurde an der Zentrifuge (4000 U/min, 4 °C, 5 min) abgetrennt und 6-(Pyridin-2-yl)-2-naphthimidamid-hydrochlorid (**50**, 162 mg, 571  $\mu\text{mol}$ , 65.7%) in Form eines weißen Feststoffs erhalten. Da das Hydrochlorid nicht in gängigen NMR-Lösungsmitteln löslich ist, wurde für die NMR-Analytik 6-(Pyridin-2-yl)-2-naphthimidamid isoliert.

**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz, DMSO)  $\delta$  = 8.73 (dd,  $^3J_{\text{H16,H15}} = 4.7$ ,  $^4J_{\text{H16,H14}} = 0.9$  Hz, 1H, H16), 8.69 (s, 1H, H5), 8.36 (s, 1H, H1), 8.30 (dd,  $^3J_{\text{H7,H8}} = 8.6$  Hz,  $^4J_{\text{H7,H5}} = 1.7$  Hz, 1H, H7), 8.15 (d,  $^3J_{\text{H13,H14}} = 8.0$  Hz, 1H, H13), 8.06 (d,  $J = 10.0$  Hz, 2H, H8/H4), 8.02–7.89 (m, 2H, H14/H3), 7.40 (ddd,  $^3J_{\text{H15,H14}} = 7.4$  Hz,  $^3J_{\text{H15,H16}} = 4.8$  Hz,  $^4J_{\text{H15,H13}} = 0.9$  Hz, 1H, H15), 6.56 (s, 3H, H11).  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (75 MHz, DMSO)  $\delta$  = 162.3 (C11), 155.6 (C12), 149.7 (C16), 137.3 (C14), 136.8 (CAr), 134.4 (CAr), 133.6 (CAr), 132.5 (CAr), 129.0 (C4 oder C8), 128.3 (C8 oder C4), 125.6 (C5), 125.5 (C1), 125.0 (C3), 124.7 (C7), 122.8 (C15), 120.6 (C13). **FT-IR**  $\tilde{\nu}$  = 3077, 2991, 2615, 1675, 1517, 1456, 1384, 1281, 1083, 904, 776, 711, 676, 615, 583, 561, 505, 473, 395. **HR-MS** ESI (+)  $m/z$  = 248.1182 (248.1182 berechnet für  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_3$ ,  $[\text{M} - \text{Cl}]^+$ ).

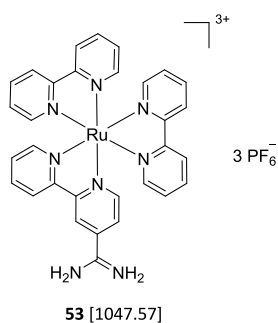
## Ruthenium(II)-Komplexe **51** und **52**



6-(Pyridin-2-yl)-2-naphthimidamid (**50**, 18 mg, 73  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq) und Di(acetonitril)carbonyl-( $\eta^5$ -cyclopentadienyl)ruthenium(II)-hexafluorophosphat (34 mg, 80  $\mu\text{mol}$ , 1.10 eq) wurden in Dimethylformamid (4.0 ml) vorgelegt und zehn Minuten auf 95 °C in der Mikrowelle (75 W) erwärmt. Das Produkt wurde säulenchromatographisch (Acetonitril/Wasser/ges. Kaliumnitrat-Lösung 100:3:1) gereinigt. Die Lösung wurde bei reduziertem Druck eingengt, der Rückstand in Wasser suspendiert, mit gesättigter Ammoniumhexafluorophosphat-Lösung (0.2 ml) versetzt und mit Dichlormethan extrahiert. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel bei reduziertem Druck entfernt, so dass das Produktgemisch (**51/52**, 24 mg, 32  $\mu\text{mol}$ , 43.8%) in Form eines beigen Feststoffs erhalten wurde. Es handelt sich um ein Gemisch zweier Regioisomere im Verhältnis 1:1 (vgl.  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren), die jeweils racemisch vorliegen.

**DC**  $R_f = 0.55$  (Acetonitril/Wasser/ges. Kaliumnitrat-Lösung 50:6:2).  **$^1\text{H}$ -NMR** (300 MHz, DMSO)  $\delta = 9.40$  (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 9.37 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 9.07 (dd,  $J = 16.1$  Hz, 5.0 Hz, 2H, HAr), 8.91 (s, 2H, HAr), 8.89 (s, 2H, HAr), 8.63 (s, 1H, HAr), 8.43–8.09 (m, 8H, HAr), 8.08–7.92 (m, 3H, HAr), 7.81–7.70 (m, 2H, HAr), 7.59 (dd,  $J = 8.6$  Hz, 1.7 Hz, 1H, HAr), 7.24 (t,  $J = 6.6$  Hz, 1H, HAr), 7.17 (t,  $J = 6.5$  Hz, 1H, HAr), 5.22 (s, 5H,  $\text{H}_{\text{Cp1}}$ ), 5.20 (s, 5H,  $\text{H}_{\text{Cp2}}$ ). **FT-IR**  $\tilde{\nu} = 3103$ , 1906 (CO), 1674, 1595, 1467, 1375, 1323, 1299, 805, 783, 763, 688, 660, 570, 546, 516. **HR-MS** ESI (+)  $m/z = 441.0408$  (441.0416 berechnet für  $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{ORu}$ ,  $[\text{M} - 2\text{PF}_6 - \text{H}]^+$ ).

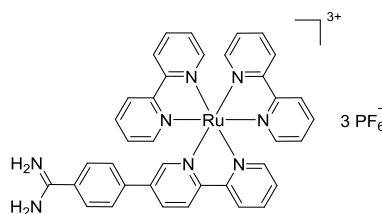
## Ruthenium(II)-Komplex **53**



Ligand **61** (30 mg, 128  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq) und *cis*-Dichloridobis(2,2'-bipyridin)ruthenium(II)-Dihydrat (40 mg, 77  $\mu\text{mol}$ , 0.60 eq) wurden in Ethylenglycol (1.0 ml) und Wasser (3.0 ml) gelöst. Es wurde zehn Minuten auf 140 °C in der Mikrowelle (300 W) erwärmt. Die Lösung färbte sich rot. Das Produkt wurde säulenchromatographisch (Acetonitril/Wasser/ges. Kaliumnitrat-Lösung 50:3:1  $\rightarrow$  50:6:2) gereinigt. Die Lösung wurde bei reduziertem Druck eingengt und der rote Komplex mit Ethanol herausgelöst. Die organische Phase wurde bei reduziertem Druck eingengt, der Rückstand in Wasser gelöst und mit gesättigter Ammoniumhexafluorophosphat-Lösung (0.2 ml) versetzt. Das Produkt wurde an der Zentrifuge (4000 U/min, 4 °C, 5 min) abgetrennt und erneut mit Wasser gewaschen. Der Komplex **53** (27 mg, 26  $\mu\text{mol}$ , 20.3 %) wurde in Form eines roten Feststoffs erhalten.

**DC**  $R_f = 0.11$  (Acetonitril/Wasser/ges. Kaliumnitrat-Lösung 50:6:2).  **$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta = 8.73$  (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H, HAr), 8.60 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H, HAr), 8.52 (dd,  $J = 8.1$  Hz,  $J = 3.0$  Hz, 4H, HAr), 8.18–8.05 (m, 5H, HAr), 8.03 (d,  $J = 5.9$  Hz, 1H, HAr), 7.83–7.77 (m, 1H, HAr), 7.75–7.67 (m, 4H, HAr), 7.60 (dd,  $J = 6.0$  Hz,  $J = 2.0$  Hz, 1H, HAr), 7.53–7.46 (m, 1H, HAr), 7.45–7.41 (m, 4H, HAr).  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta = 164.9$  (CAr), 159.5 (CAr), 157.8 (CAr), 157.7 (CAr), 157.7 (CAr), 157.5 (CAr), 156.8 (CAr), 153.9 (CAr), 152.9 (CAr), 152.8 (CAr), 152.7 (CAr), 152.4 (CAr), 152.4 (CAr), 139.2 (CAr), 139.1 (CAr), 139.1 (CAr), 136.5 (CAr), 129.4 (CAr), 128.7 (CAr), 128.7 (CAr), 128.6 (CAr), 125.8 (CAr), 125.8 (CAr), 125.4 (CAr), 125.3 (CAr), 125.3 (CAr), 123.3 (CAr). **FT-IR**  $\tilde{\nu} = 3301, 3087, 1694, 1605, 1527, 1464, 1440, 1317, 1236, 1165, 824, 759, 553, 420$ . **HR-MS** ESI (+)  $m/z = 306.0656$  (306.0660 berechnet für  $\text{C}_{31}\text{H}_{26}\text{N}_8\text{Ru}$ ,  $[\text{M} - 3\text{PF}_6 - \text{H}]^{2+}$ )

## Ruthenium(II)-Komplex **54**

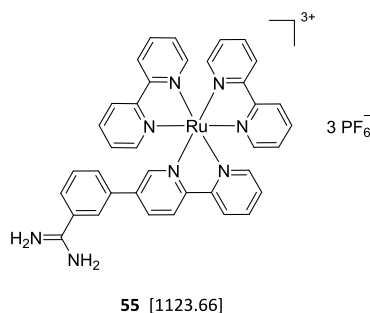


**54** [1123.66]

Ligand **66** (40 mg, 128  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq) und *cis*-Dichloridobis(2,2'-bipyridin)ruthenium(II)-Dihydrat (40 mg, 77  $\mu\text{mol}$ , 0.60 eq) wurden in Ethylenglycol (1.0 ml) und Wasser (3.0 ml) gelöst. Es wurde zehn Minuten auf 140 °C in der Mikrowelle (300 W) erwärmt. Die Lösung färbte sich rot. Das Produkt wurde säulenchromatographisch (Acetonitril/Wasser/ges. Kaliumnitrat-Lösung 50:3:1  $\rightarrow$  50:6:2) gereinigt. Die Lösung wurde bei reduziertem Druck eingengt und der rote Komplex mit Ethanol herausgelöst. Die organische Phase wurde bei reduziertem Druck eingengt, der Rückstand in Wasser suspendiert und mit Ammoniumhexafluorophosphat-Lösung (0.2 ml) versetzt. Der Rückstand wurde an der Zentrifuge (4000 U/min, 4 °C, 5 min) abgetrennt und erneut mit Wasser gewaschen. Komplex **54** (35 mg, 31  $\mu\text{mol}$ , 24.2%) wurde in Form eines roten Feststoffs erhalten.

**DC**  $R_f = 0.11$  (Acetonitril/Wasser/ges. Kaliumnitrat-Lösung 50:6:2).  **$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta = 8.62$  (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H, HAr), 8.57 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H, HAr), 8.54–8.48 (m, 4H, HAr), 8.36 (dd,  $J = 8.5$  Hz,  $J = 2.1$  Hz, 1H, HAr), 8.14–8.02 (m, 5H, HAr), 7.91–7.85 (m, 2H, HAr), 7.80 (dd,  $J = 6.6$  Hz,  $J = 1.7$  Hz, 3H, HAr), 7.76 (d,  $J = 5.6$  Hz, 2H, HAr), 7.73–7.69 (m, 1H, HAr), 7.66–7.61 (m, 2H, HAr), 7.47–7.37 (m, 5H, HAr).  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (126 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta = 167.3$  (CAr), 158.0 (CAr), 158.0 (CAr), 158.0 (CAr), 157.9 (CAr), 157.6 (CAr), 157.5 (CAr), 153.1 (CAr), 152.9 (CAr), 152.7 (CAr), 152.6 (CAr), 152.6 (CAr), 150.5 (CAr), 141.6 (CAr), 139.1 (CAr), 138.8 (CAr), 138.8 (CAr), 137.3 (CAr), 129.9 (CAr), 129.1 (CAr), 129.0 (CAr), 128.7 (CAr), 128.6 (CAr), 128.6 (CAr), 128.5 (CAr), 128.5 (CAr), 125.6 (CAr), 125.5 (CAr), 125.3 (CAr), 125.2 (CAr), 125.2 (CAr). **FT-IR**  $\tilde{\nu} = 3652, 3383, 3296, 3090, 1687, 1608, 1542, 1464, 1442, 1378, 1315, 1241, 1166, 823, 757, 731, 654, 551, 478, 423$ . **HR-MS** ESI (+)  $m/z = 833.1274$  (833.1283 berechnet für  $\text{C}_{37}\text{H}_{30}\text{F}_6\text{N}_8\text{PRu}$ ,  $[\text{M} - 2\text{PF}_6 - \text{H}]^+$ ).

## Ruthenium(II)-Komplex **55**

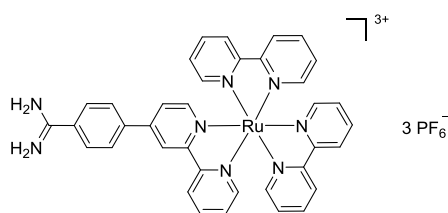


Ligand **68** (40 mg, 128  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq) und *cis*-Dichloridobis(2,2'-bipyridin)ruthenium(II)-Dihydrat (40 mg, 77  $\mu\text{mol}$ , 0.60 eq) wurden in einem Gemisch aus Ethylenglycol (1.0 ml) und Wasser (3.0 ml) vorgelegt. Es wurde zehn Minuten auf 140 °C in der Mikrowelle (100 W) erwärmt. Die Lösung färbte sich rot. Das Produkt wurde säulenchromatographisch (Acetonitril/Wasser/ges. Kaliumnitrat-Lösung 50:3:1) gereinigt. Die Lösung wurde bei reduziertem Druck eingeeengt und der rote Komplex mit Ethanol herausgelöst. Die organische Phase wurde bei reduziertem Druck eingeeengt, der Rückstand in Wasser gelöst und mit Ammoniumhexafluorophosphat-Lösung (0.2 ml) ausgefällt. Das Produkt wurde an der Zentrifuge (4000 U/min, 4 °C, 5 min) abgetrennt und erneut mit Wasser gewaschen. Komplex **55** (36 mg, 32  $\mu\text{mol}$ , 25.0%) wurde in Form eines roten Feststoffs erhalten.

**DC**  $R_f = 0.21$  (Acetonitril/Wasser/ges. Kaliumnitrat-Lösung 50:6:2).  **$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta = 8.63$  (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H, HAr), 8.57 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H, HAr), 8.51 (dd,  $J = 9.1$  Hz,  $J = 8.5$  Hz, 4H, HAr), 8.37 (dd,  $J = 8.5$  Hz,  $J = 2.1$  Hz, 1H, HAr), 8.15–8.01 (m, 5H, HAr), 7.92–7.84 (m, 2H, HAr), 7.84–7.69 (m, 7H, HAr), 7.69–7.62 (m, 1H, HAr), 7.49–7.36 (m, 5H, HAr).  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (126 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta = 176.4$  (CAr), 167.5 (CAr), 158.0 (CAr), 157.9 (CAr), 157.5 (CAr), 157.5 (CAr), 153.0 (CAr), 152.9 (CAr), 152.7 (CAr), 152.6 (CAr), 152.6 (CAr), 150.1 (CAr), 138.9 (CAr), 138.8 (CAr), 136.8 (CAr), 136.8 (CAr), 133.7 (CAr), 131.3 (CAr), 129.8 (CAr), 129.5 (CAr), 128.7 (CAr), 128.6 (CAr), 128.6 (CAr), 128.5 (CAr), 127.9 (CAr), 125.6 (CAr), 125.4 (CAr), 125.3 (CAr), 125.3 (CAr), 125.2 (CAr). **FT-IR**  $\tilde{\nu} = 3371, 1689, 1605, 1465, 1242, 831, 762, 735, 652, 555$ . **HR-MS** ESI (+)  $m/z = 344.0813$  (344.0824 berechnet für  $\text{C}_{37}\text{H}_{30}\text{N}_8\text{Ru}$ ,  $[\text{M} - 3 \text{PF}_6 - \text{H}]^{2+}$ ).



## Ruthenium(II)-Komplex **56**

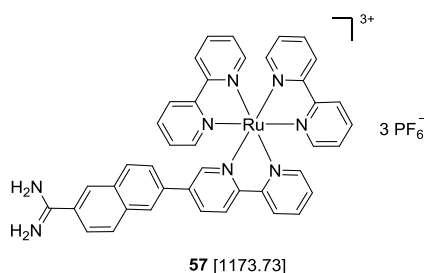


**56** [1123.66]

Ligand **76** (40 mg, 128  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq) wurde in einem Gemisch aus Ethylenglycol (1.0 ml) und Wasser (3.0 ml) vorgelegt und mit *cis*-Dichloridobis(2,2'-bipyridin)ruthenium(II)-Dihydrat (40 mg, 77  $\mu\text{mol}$ , 0.60 eq) versetzt. Es wurde 18 Minuten auf 140 °C in der Mikrowelle erwärmt. Das Produkt wurde säulenchromatographisch (Acetonitril/Wasser/ges. Kaliumnitrat-Lösung 50:3:1) gereinigt. Die Lösung wurde bei reduziertem Druck eingeeengt und der rote Komplex mit Ethanol herausgelöst. Die organische Phase wurde bei reduziertem Druck eingeeengt, der Rückstand in Wasser gelöst und mit gesättigter Ammoniumhexafluorophosphat-Lösung (0.1 ml) ausgefällt. Das Produkt wurde an der Zentrifuge (4000 U/min, 4 °C, 5 min) abgetrennt und erneut mit Wasser gewaschen. Komplex **56** (37 mg, 33  $\mu\text{mol}$ , 42.9%) wurde in Form eines roten Feststoffs erhalten.

**DC**  $R_f = 0.24$  (Acetonitril/Wasser/ges. Kaliumnitrat-Lösung 50:3:1).  **$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta = 8.78$  (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H, HAr), 8.71 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H, HAr), 8.53 (dd,  $J = 7.9$  Hz,  $J = 5.2$  Hz, 4H, HAr), 8.18–8.03 (m, 7H, HAr), 7.95 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H, HAr), 7.87–7.73 (m, 6H, HAr), 7.70 (dd,  $J = 6.0$  Hz,  $J = 2.0$  Hz, 1H, HAr), 7.51–7.37 (m, 5H, HAr).  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta = 167.3$  (CAr), 158.7 (CAr), 157.9 (CAr), 157.9 (CAr), 157.8 (CAr), 157.8 (CAr), 153.0 (CAr), 152.7 (CAr), 152.7 (CAr), 152.5 (CAr), 148.3 (CAr), 142.5 (CAr), 138.8 (CAr), 138.7 (CAr), 130.1 (CAr), 129.8 (CAr), 129.2 (CAr), 128.8 (CAr), 128.6 (CAr), 128.5 (CAr), 126.1 (CAr), 125.5 (CAr), 125.2 (CAr), 123.1 (CAr). **FT-IR**  $\tilde{\nu} = 3303, 3120, 1688, 1610, 1466, 1440, 1239, 824, 761, 735, 653, 553, 423$ . **HR-MS** ESI (+)  $m/z = 344.0816$  (344.0813 berechnet für  $\text{C}_{37}\text{H}_{30}\text{N}_8\text{Ru}$ ,  $[\text{M} - 3\text{PF}_6 - \text{H}]^{2+}$ ).

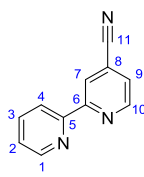
## Ruthenium(II)-Komplex **57**



Ligand **78** (46 mg, 128  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq) wurde in einem Gemisch aus Ethylenglycol (1.0 ml) und Wasser (3.0 ml) vorgelegt und mit *cis*-Dichloridobis(2,2'-bipyridin)ruthenium(II)-Dihydrat (40 mg, 77  $\mu\text{mol}$ , 0.60 eq) versetzt. Es wurde zehn Minuten in der Mikrowelle (300 W) auf 140°C erwärmt. Das Produkt wurde säulenchromatographisch (Acetonitril/Wasser/ges. Kaliumnitrat-Lösung 50:3:1) gereinigt. Die Lösung wurde bei reduziertem Druck eingeeengt und der rote Komplex mit Ethanol herausgelöst. Die organische Phase wurde bei reduziertem Druck eingeeengt, der Rückstand in Wasser gelöst und mit Ammoniumhexafluorophosphat (0.1 ml) ausgefällt. Das Produkt wurde an der Zentrifuge (4000 U/min, 4°C, 5 min) abgetrennt und erneut mit Wasser gewaschen. Komplex **57** wurde in Form eines roten Feststoffs (52 mg, 45  $\mu\text{mol}$ , 58.4%) erhalten.

**DC**  $R_f = 0.25$  (Acetonitril/Wasser/ges. Kaliumnitrat-Lösung 50:6:2).  **$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta = 8.64$  (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H, HAr), 8.57 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H, HAr), 8.55–8.48 (m, 4H, HAr), 8.45 (dd,  $J = 8.5$  Hz,  $J = 2.1$  Hz, 1H, HAr), 8.41 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H, HAr), 8.15–8.03 (m, 8H, HAr), 7.94 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H, HAr), 7.93–7.89 (m, 1H, HAr), 7.86–7.82 (m, 1H, HAr), 7.80–7.76 (m, 3H, HAr), 7.76–7.72 (m, 1H, HAr), 7.67 (dd,  $J = 8.6$  Hz,  $J = 1.9$  Hz, 1H, HAr), 7.41–7.56 (m, 5H, HAr).  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (126 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta = 167.8$  (CAr), 158.0 (CAr), 157.98 (CAr), 157.96 (CAr), 157.89 (CAr), 157.6 (CAr), 157.2 (CAr), 153.0 (CAr), 152.9 (CAr), 152.7 (CAr), 152.64 (CAr), 152.61 (CAr), 150.5 (CAr), 140.1 (CAr), 138.8 (CAr), 138.7 (CAr), 137.1 (CAr), 136.6 (CAr), 136.5 (CAr), 132.9 (CAr), 131.3 (CAr), 130.68 (CAr), 130.66 (CAr), 128.6 (CAr), 128.5 (CAr), 128.5 (CAr), 127.8 (CAr), 127.3 (CAr), 126.6 (CAr), 125.5 (CAr), 125.4 (CAr), 125.3 (CAr), 125.2 (CAr), 125.2 (CAr), 125.1 (CAr). **FT-IR**  $\tilde{\nu} = 3647, 3085, 1687, 1631, 1604, 1525, 1465, 1442, 1390, 1320, 1242, 1165, 1039, 829, 762, 731, 554, 476, 419$ . **HR-MS** ESI (+)  $m/z = 883.1432$  (883.1441 berechnet für  $\text{C}_{41}\text{H}_{32}\text{F}_6\text{N}_8\text{PRu}$ ,  $[\text{M} - 2\text{PF}_6 - \text{H}]^+$ ).

## 2,2'-Bipyridin-4-carbonitril (**60**)

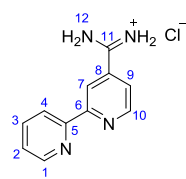


**60** [181.19]

2-Chlor-4-cyanopyridin (**58**, 500 mg, 3.61 mmol, 1.00 eq) wurde in Tetrahydrofuran (24.0 ml) vorgelegt und mit Tetrakis(triphenylphosphin)palladium (125 mg, 0.11 mmol, 0.03 eq) versetzt. Anschließend erfolgte die Zugabe von 2-Pyridylzinkbromid in Tetrahydrofuran (**59**, 0.5 M, 12.0 ml, 6.00 mmol, 1.66 eq). Die Lösung färbte sich braun. Es wurde 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in eine Ethylendiamintetraessigsäure-Lösung (10% EDTA in Wasser/ges. Natriumcarbonat-Lösung 2:1) gegeben, zehn Minuten gerührt und mit Diethylether extrahiert. Das Lösungsmittel wurde bei reduziertem Druck entfernt. Die säulenchromatographische Reinigung (Hexan/Ethylacetat 9:1) lieferte 2,2'-Bipyridin-4-carbonitril (**60**, 549 mg, 3.03 mmol, 84.0%) in Form eines weißen Feststoffs.

**DC**  $R_f = 0.23$  (Hexan/Ethylacetat 4:1).  **$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 8.83$  (dd,  $^3J_{\text{H}10,\text{H}9} = 5.0$  Hz,  $^5J_{\text{H}10,\text{H}7} = 0.9$  Hz, 1H, H10), 8.78–8.65 (m, 2H, H1/H7), 8.42 (d,  $^3J_{\text{H}4,\text{H}3} = 8.0$  Hz, 1H, H4), 7.86 (d,  $^3J_{\text{H}3,\text{HAr}} = 7.8$  Hz, 1H, H3), 7.52 (dd,  $^3J_{\text{H}9,\text{H}10} = 4.9$  Hz,  $^4J_{\text{H}9,\text{H}7} = 1.5$  Hz, 1H, H9), 7.38 (ddd,  $^3J_{\text{H}2,\text{H}3} = 7.5$  Hz,  $^3J_{\text{H}2,\text{H}1} = 4.8$  Hz,  $^4J_{\text{H}2,\text{H}4} = 1.2$  Hz, 1H, H2).  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 157.7$  (C5 oder C6), 154.2 (C6 oder C5), 150.1 (C1 oder C10), 149.61 (C10 oder C1), 137.3 (C3), 124.9 (CAr), 124.8 (CAr), 123.1 (CAr), 121.6 (C8), 121.4 (CAr), 116.8 (C11). **FT-IR**  $\tilde{\nu} = 2957, 2922, 2856, 2229, 1577, 1542, 1455, 1385, 1311, 1256, 1214, 1169, 1146, 1093, 1065, 1040, 989, 907, 848, 788, 797, 662, 622, 516, 394$ . **HR-MS** EI  $m/z = 181.0637$  (181.0640 berechnet für  $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{N}_3$ , [M]).

## 2,2'-Bipyridin-5-benzamidinium-hydrochlorid (**61**)

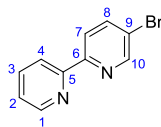


**61** [234.68]

2,2'-Bipyridin-4-carbonitril (**60**, 250 mg, 1.38 mmol, 1.00 eq) wurde in Tetrahydrofuran (15.0 ml) vorgelegt und mit Lithiumbis(trimethylsilyl)amid in Hexan (1 M, 4.20 ml, 4.20 mmol, 3.04 eq) versetzt. Nach 18 Stunden bei Raumtemperatur wurde konzentrierte Salzsäure (1 ml) zugegeben. Es bildete sich ein weißer Niederschlag. Das Lösungsmittel wurde bei reduziertem Druck entfernt und der Rückstand mit Natronlauge (6 M) versetzt. Es wurde mit Dichlormethan extrahiert, mit Salzsäure (2 M in Methanol) versetzt und das Lösungsmittel bei reduziertem Druck entfernt. 2,2'-Bipyridin-5-benzamidinium-hydrochlorid wurde in Form eines beigen Feststoffs (**61**, 200 mg, 850  $\mu$ mol, 61.8%) erhalten.

**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  = 9.08 (dd,  $^3J_{\text{H10,H9}} = 5.1$  Hz,  $^5J_{\text{H10,H7}} = 0.6$  Hz, 1H, H10), 8.91 (d,  $^3J_{\text{H1,H2}} = 5.7$  Hz, 1H, H1), 8.83–8.69 (m, 2H, HAr), 8.66 (d,  $J = 0.5$  Hz, 1H, HAr), 8.16 (ddd,  $^3J_{\text{H2,H3}} = 7.4$  Hz,  $^3J_{\text{H2,H1}} = 5.9$  Hz,  $^4J_{\text{H2,H4}} = 1.7$  Hz, 1H, H2), 8.01 (dd,  $^3J_{\text{H9,H10}} = 5.1$  Hz,  $^4J_{\text{H9,H7}} = 1.6$  Hz, 1H, H9).  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (75 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  = 164.4 (CAr), 151.6 (CAr), 148.0 (CAr), 147.7 (CAr), 147.1 (CAr), 142.3 (CAr), 138.5 (CAr), 127.8 (CAr), 124.9 (CAr), 124.8 (CAr), 120.9 (CAr). **FT-IR**  $\tilde{\nu}$  = 3179, 2922, 2792, 2746, 1675, 1519, 1467, 1441, 1393, 1346, 1304, 1271, 1240, 1218, 1164, 1080, 1035, 966, 784, 745, 712, 683, 625, 597, 449 426. **HR-MS** ESI (+)  $m/z$  = 199.0978 (199.0978 berechnet für  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_4$ ,  $[\text{M} - \text{Cl}]^+$ ).

### 5-Brom-2,2'-bipyridin (**63**)

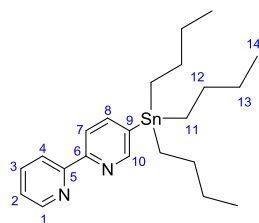


**63** [235.08]

2-(Tributylzinn)pyridin (**48**, 524 mg, 1.42 mmol, 1.00 eq) wurde in *m*-Xylol (3.5 ml) vorgelegt und mit 2,5-Dibromopyridin (371 mg, 1.57 mmol, 1.10 eq) versetzt. Nach Zugabe von Tetrakis-(triphenylphosphin)palladium (16 mg, 14  $\mu$ mol, 0.01 eq) wurde 18 Stunden auf 130 °C erwärmt. Die Lösung färbte sich schwarz. Es wurde mit Natronlauge (2 M, 10 ml) versetzt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden eingeeengt und säulenchromatographisch (Hexan/Ethylacetat 4:1) gereinigt. 5-Brom-2,2'-bipyridin (**63**, 246 mg, 1.05 mmol, 73.5%) wurde in Form eines weißen Feststoffs erhalten.

**DC**  $R_f$  = 0.53 (Hexan/Ethylacetat 4:1).  **$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz, DMSO)  $\delta$  = 8.80 (dd,  $^4J_{\text{H10,H8}}$  = 2.4 Hz,  $^5J_{\text{H10,H7}}$  = 0.7 Hz, 1H, H10), 8.69 (ddd,  $^3J_{\text{H1,H2}}$  = 4.8 Hz,  $^4J_{\text{H1,H3}}$  = 1.8 Hz,  $^5J_{\text{H1,H4}}$  = 0.9 Hz, 1H, H1), 8.39–8.30 (m, 2H, H7/H4), 8.19 (dd,  $^3J_{\text{H8,H7}}$  = 8.5 Hz,  $^4J_{\text{H8,H10}}$  = 2.4 Hz, 1H, H8), 8.00–7.91 (m, 1H, H3), 7.48 (ddd,  $^3J_{\text{H2,H3}}$  = 7.5 Hz,  $^3J_{\text{H2,H1}}$  = 4.8 Hz,  $^4J_{\text{H2,H4}}$  = 1.2 Hz, 1H, H2).  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (75 MHz, DMSO)  $\delta$  = 154.2 (C6), 154.0 (C5), 149.9 (C10), 149.4 (C1), 139.9 (C3), 137.5 (C8), 124.5 (C2), 122.2 (C4), 120.8 (C9), 120.4 (C7). **FT-IR**  $\tilde{\nu}$  = 3088, 3060, 3006, 1582, 1568, 1556, 1450, 1368, 1313, 1243, 1144, 1122, 1090, 1064, 1039, 1000, 933, 841, 788, 739, 633, 472, 400. **HR-MS** EI (+)  $m/z$  = 233.9797 (233.9793 berechnet für  $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2\text{Br}$ ,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ).

## 5-(Tributylstannyl)-2,2'-bipyridin (**64**)

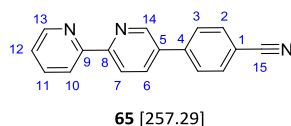


**64** [445.23]

5-Brom-2,2'-bipyridin (**63**, 1.60 g, 6.81 mmol, 1.00 eq) wurde in Diethylether (18.8 ml) gelöst und mit einem Kryostat auf  $-82^{\circ}\text{C}$  gekühlt. *n*-Butyllithium in Hexan (2.5 M, 3.14 ml, 7.84 mmol, 1.15 eq) wurde zugetropft. Die Lösung färbte sich rot. Es wurde 20 Minuten gerührt. Anschließend wurde Tributylzinnchlorid (2.22 ml, 8.17 mmol, 1.20 eq) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt und 48 Stunden gerührt. Die Lösung färbte sich intensiv gelb. Die Reaktionslösung wurde mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung (20 ml) versetzt und die organische Phase abgetrennt. Es wurde erneut mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden bei reduziertem Druck eingengt. Die säulenchromatographische Reinigung (Hexan/Ethylacetat 9:1) lieferte 5-(Tributylstannyl)-2,2'-bipyridin (**64**, 2.50 g, 5.62 mmol, 82.5%) in Form eines gelben Öls.

**DC**  $R_f = 0.70$  (Hexan/Ethylacetat 9:1).  **$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 8.78\text{--}8.60$  (m, 2H, H10/H1), 8.41 (d,  $^3J_{\text{H4,H3}} = 7.9$  Hz, 1H, H4), 8.33 (d,  $^3J_{\text{H7,H8}} = 7.7$  Hz, 1H, H7), 7.91 (dd,  $^3J_{\text{H8,H7}} = 7.7$  Hz,  $^4J_{\text{H8,H10}} = 1.0$  Hz, 1H, H8), 7.86–7.73 (m, 1H, H3), 7.37–7.27 (m, 1H, H2), 1.69–1.42 (m, 6H, H11), 1.40–1.25 (m, 6H, H12), 1.23–0.96 (m, 6H, H13), 0.88 (t,  $^3J_{\text{H14,H13}} = 7.3$  Hz, 9H, H14).  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 156.8$  (C5 oder C6), 155.7 (C6 oder C5), 155.6 (C1 oder C10), 149.4 (C10 oder C1), 145.3 (C8), 137.7 (C9), 137.0 (C3), 123.7 (C2), 121.02 (C4 oder C7), 120.99 (C7 oder C4), 29.2 ( $3\times\text{C11}$ ), 27.5 ( $3\times\text{C12}$ ), 13.8 ( $3\times\text{C14}$ ), 9.8 ( $3\times\text{C13}$ ). **FT-IR**  $\tilde{\nu} = 3058, 3005, 2956, 2924, 2855, 1582, 1569, 1556, 1451, 1368, 1244, 1089, 1039, 1000, 843, 788, 740, 633, 400$ . **HR-MS** EI  $m/z = 446.1746$  (446.1743 berechnet für  $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{Sn}$ ). **HR-MS** ESI (+)  $m/z = 447.1815$  (447.1821 1743 berechnet für  $\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{Sn}$ ,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ).

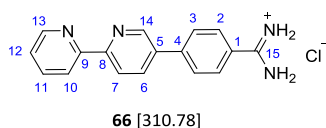
#### 4-((2,2'-Bipyridin)-5-yl)benzonitril (**65**)



5-(Tributylstannyl)-2,2'-bipyridin (**64**, 4.40 g, 9.88 mmol, 1.00 eq) und 4-Brombenzonitril (3.60 g, 19.8 mmol, 2.00 eq) wurden in *m*-Xylol (70.0 ml) vorgelegt und mit Tetrakis(triphenylphosphin)palladium (570 mg, 493  $\mu$ mol, 0.05 eq) versetzt. Es wurde 18 Stunden lang bei 155 °C erwärmt. Die Lösung färbte sich rot. Anschließend wurde *m*-Xylol bei reduziertem Druck entfernt. Die säulenchromatographische Reinigung (Hexan/Ethylacetat 3:2  $\rightarrow$  1:1) lieferte 4-((2,2'-Bipyridin)-5-yl)benzonitril (**65**, 1.34 g, 5.21 mmol, 52.7%) in Form eines weißen Feststoffs.

**DC**  $R_f$  = 0.12 (Hexan/Ethylacetat 1:1).  **$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 8.92 (d,  $^4J_{\text{H14,H6}}$  = 1.9 Hz, 1H, H14), 8.71 (d,  $^3J_{\text{H13,H12}}$  = 4.7 Hz, 1H, H13), 8.54 (dd,  $^3J_{\text{H7,H6}}$  = 8.3 Hz,  $^5J_{\text{H7,H14}}$  = 0.5 Hz, 1H, H7), 8.46 (d,  $^3J_{\text{H10,H11}}$  = 8.0 Hz, 1H, H10), 8.03 (dd,  $^3J_{\text{H6,H7}}$  = 8.3 Hz,  $^4J_{\text{H6,H14}}$  = 2.4 Hz, 1H, H6), 7.86 (ddd,  $^3J_{\text{H11,H10}}$  = 7.8 Hz,  $^3J_{\text{H11,H12}}$  = 7.8 Hz,  $^4J_{\text{H11,H13}}$  = 1.8 Hz, 1H, H11), 7.82–7.71 (m, 4H, H2/H3), 7.36 (ddd,  $^3J_{\text{H12,H11}}$  = 7.5 Hz,  $^3J_{\text{H12,H13}}$  = 4.8 Hz,  $^4J_{\text{H12,H10}}$  = 1.1 Hz, 1H, H12).  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 156.3 (C8), 155.5 (C9), 149.4 (C13), 147.8 (C14), 142.3 (C4), 137.3 (C11), 135.5 (C6), 134.7 (C5), 133.0 (2 $\times$ C2), 127.8 (2 $\times$ C3), 124.2 (C12), 121.4 (C10), 121.3 (C7), 118.7 (C15), 112.1 (C1). **FT-IR**  $\tilde{\nu}$  = 2226, 1591, 1457, 1435, 1372, 838, 795, 749, 556, 406. **HR-MS** EI  $m/z$  = 257.0953 (257.0952 berechnet für  $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{N}_3$ , [M]). **HR-MS** APCI (+)  $m/z$  = 258.1024 (258.1026 berechnet für  $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_3$ , [M + H] $^+$ ).

#### 4-((2,2'-Bipyridin)-5-yl)benzimidamid-hydrochlorid (**66**)

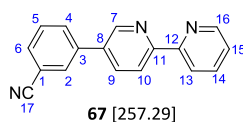


4-((2,2'-Bipyridin)-5-yl)benzonitril (**65**, 670 mg, 2.60 mmol, 1.00 eq) wurde in Tetrahydrofuran (32 ml) vorgelegt und mit Lithiumbis(trimethylsilyl)amid in Hexan (1 M, 7.81 ml, 7.81 mmol, 3.00 eq) versetzt. Die graue Suspension wurde 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zu der klaren dunkelbraunen Lösung wurde konzentrierte Salzsäure (7.0 ml) zugegeben, so dass ein Niederschlag ausfiel. Die Reaktionsmischung wurde mit Wasser versetzt und mit Dichlormethan gewaschen. Anschließend wurde mit Natronlauge (6 M) auf pH 14 gebracht und mehrmals mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden bei reduziertem Druck eingengt und der Rückstand mit Salzsäure (3 M in Methanol) versetzt. Die organische Phase wurde bei reduziertem Druck entfernt und das Produkt **66** (621 mg, 2.00 mmol, 76.7%) in Form eines gelblichen Feststoffs erhalten.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, D<sub>2</sub>O)  $\delta$  = 8.71 (d,  $^4J_{\text{H14,H6}}$  = 1.7 Hz, 1H, H14), 8.63 (dd,  $^3J_{\text{H13,H12}}$  = 5.6 Hz,  $^4J_{\text{H13,H11}}$  = 0.9 Hz, 1H, H13), 8.38 (dd,  $^3J_{\text{H10,H11}}$  = 8.0 Hz,  $^4J_{\text{H10,H12}}$  = 1.6 Hz, 1H, H10), 8.24 (d,  $^3J_{\text{H7,H6}}$  = 8.1 Hz, 1H, H7), 8.07 (dd,  $^3J_{\text{H6,H7}}$  = 8.4 Hz,  $^4J_{\text{H6,H14}}$  = 2.3 Hz, 1H, H6), 7.99 (d,  $^3J$  = 8.2 Hz, 1H, H11), 7.82 (ddd,  $^3J_{\text{H12,H11}}$  = 7.5 Hz,  $^3J_{\text{H12,H13}}$  = 5.7 Hz,  $^4J_{\text{H12,H10}}$  = 1.1 Hz, 1H, H12), 7.67–7.52 (m, 4H, H2/H3). **<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, D<sub>2</sub>O)  $\delta$  = 167.7 (C15), 149.9 (C14), 148.7 (C13), 148.5 (CAr), 145.9 (CAr), 142.7 (CAr), 140.1 (CAr), 138.9 (CAr), 131.1 (CAr), 130.2 (CAr), 130.0 (CAr), 129.7 (CAr), 126.6 (CAr), 125.5 (CAr). Anmerkung: DSS wurde als Referenz für die <sup>13</sup>C-NMR-Kalibrierung zugegeben (Referenzsignal bei 0 ppm). **FT-IR**  $\tilde{\nu}$  = 3005, 1665, 1604, 1525, 1467, 1089, 792, 755, 672, 621, 576, 616, 472. **HR-MS** ESI (+)  $m/z$  = 275.1292 (275.1291 berechnet für C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>N<sub>4</sub>, [M – Cl]<sup>+</sup>).



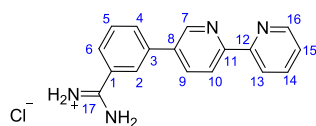
### 3-((2,2'-Bipyridin)-5-yl)benzonitril (**67**)



5-(Tributylstannyl)-2,2'-bipyridin (**64**, 500 mg, 1.12 mmol, 1.00 eq) wurde in *m*-Xylol (8.3 ml) vorgelegt und mit 3-Brombenzonitril (409 mg, 2.25 mmol, 2.00 eq) versetzt. Es wurde zehn Minuten mit Stickstoff gespült und Tetrakis(triphenylphosphin)palladium (130 mg, 0.11 mmol, 0.10 eq) zugegeben. Die Lösung wurde 18 Stunden auf 130 °C erwärmt. Die braune Reaktionsmischung wurde mit Natronlauge (2 M, 4 ml) versetzt und die organische Phase abgetrennt. Ein grauer Feststoff wurde ebenfalls abgetrennt. Die organische Phase wurde mit einem Überschuss an Hexan versetzt, so dass ein orangener Feststoff ausfiel, der abgetrennt wurde. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan extrahiert. Die beiden Feststoffe wurden ebenfalls in Dichlormethan gelöst und die vereinigten Dichlormethan-Phasen durch eine Glasfritte filtriert (schwarzer Rückstand), wobei eine gelbe Lösung erhalten wurde. Die säulenchromatographische Reinigung (Dichlormethan → Dichlormethan/Methanol 9:1) lieferte 3-((2,2'-Bipyridin)-5-yl)benzonitril (**67**, 215 mg, 836 µmol, 74.4%) in Form eines weiß-gelben Feststoffs.

**DC**  $R_f$  = 0.40 (Dichlormethan/Methanol 9:1).  **$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz, DMSO)  $\delta$  = 9.10 (d,  $^4J_{\text{H7,H9}}$  = 1.9 Hz, 1H, H7), 8.72 (d,  $^3J_{\text{H16,H15}}$  = 3.9 Hz, 1H, H16), 8.57–8.30 (m, 4H, HAr/H13/H9), 8.19 (d,  $^3J$  = 8.1 Hz, 1H, HAr), 7.97 (m, 2H, HAr/H3), 7.74 (t,  $^3J$  = 7.8 Hz, 1H, HAr), 7.52–7.45 (m, 1H, H15).  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (75 MHz, DMSO)  $\delta$  = 154.9 (C11 oder C12), 154.7 (C12 oder C11), 149.4 (C16), 147.6 (C7), 137.9 (CAr), 137.4 (CAr), 135.5 (CAr), 133.6 (CAr), 131.8 (CAr), 131.6 (CAr), 130.5 (CAr), 130.3 (CAr), 124.4 (CAr), 120.6 (CAr), 120.4 (CAr), 118.6 (C17), 112.3 (C1). **FT-IR**  $\tilde{\nu}$  = 2228, 1584, 1550, 1458, 1435, 1366, 901, 865, 791, 747, 695, 494, 402. **HR-MS** APCI (+)  $m/z$  = 258.1024 (258.1026 berechnet für  $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_3$ ,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ).

### 3-((2,2'-Bipyridin)-5-yl)benzimidamid-hydrochlorid (**68**)

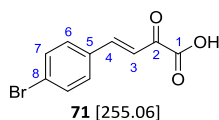


**68** [310.78]

3-((2,2'-Bipyridin)-5-yl)benzonitril (**67**, 50 mg, 194  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq) wurde in Tetrahydrofuran (2.4 ml) gegeben und Lithiumbis(trimethylsilyl)amid in Hexan (2 M, 580  $\mu\text{l}$ , 580  $\mu\text{mol}$ , 3.00 eq) zugetropft. Die Lösung färbte sich dunkelbraun. Es wurde 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann eine mit Salzsäure gesättigte Methanol-Lösung (2.5 ml) zugegeben. Das Produkt **68** (50 mg, 161  $\mu\text{mol}$ , 82.8%) wurde in Form eines weißen Pulvers erhalten.

**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz, DMSO)  $\delta$  = 9.89 (s, 2H, H17), 9.56 (s, 2H, H17), 9.31 (s, 1H, H7), 8.82 (d,  $^3J_{\text{H16,H15}}$  = 4.3 Hz, 1H, H16), 8.60–8.62 (m, 3H, H10/H13/H9), 8.45 (s, 1H, H2), 8.18–8.31 (m, 2H, H14/HAr), 8.01 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H, HAr), 7.84–7.71 (m, 2H, H15/HAr).  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (75 MHz, DMSO)  $\delta$  = 165.4 (C17), 147.6 (C7), 147.2 (C16), 140.8 (CAr), 136.6 (CAr), 136.5 (CAr), 136.2 (CAr), 135.4 (CAr), 132.9 (CAr), 132.1 (CAr), 129.9 (CAr), 128.7 (CAr), 128.2 (CAr), 127.1 (C2), 125.6 (CAr), 122.2 (CAr), 121.7 (CAr). **FT-IR**  $\tilde{\nu}$  = 3382, 3331, 1608, 1527, 645, 609, 588, 565, 502, 479, 456, 416. **HR-MS** ESI (+)  $m/z$  = 275.1293 (275.1291 berechnet für  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_4$ ,  $[\text{M} - \text{Cl}]^+$ ).

### (*E*)-4-(4-Bromophenyl)-2-oxobut-3-ensäure (**71**)

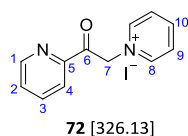


4-Brombenzaldehyd (**69**, 1.00 g, 5.41 mmol, 1.00 eq) wurde in Ethanol (20 ml) vorgelegt und Natriumpyruvat (655 mg, 5.94 mmol, 1.10 eq) in Wasser (5 ml) zugegen. Die Reaktionsmischung wurde auf 0°C gekühlt und Kaliumhydroxid (10%ig in Wasser, 10 ml, 3.59 eq) bei einer Temperatur < 5°C zugetropft. Es wurde zwei Stunden bei 0°C gerührt. Die Lösung wurde gelb. Anschließend wurde die Reaktionsmischung mit Salzsäure auf pH 3 gebracht. Es fiel ein gelber Niederschlag aus, der abfiltriert und mit einem Überschuss an Wasser, Methanol, Aceton und Dichlormethan gewaschen wurde. (*E*)-4-(4-Bromophenyl)-2-oxobut-3-ensäure (**71**, 1.29 g, 5.06 mmol, 93.6%) wurde in Form eines zitronengelben Feststoffs erhalten.

Anmerkung: Da die Löslichkeit der Verbindung in gängigen NMR-Lösungsmitteln extrem gering ist, wurde versucht, die Messung in heißem DMSO durchzuführen. Trotzdem konnte nicht genug Substanz gelöst werden, um alle quaternären C-Signale nachzuweisen.

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, DMSO)  $\delta$  = 7.75–7.46 (m, 4H, H6/H7), 7.42 (d,  $^3J_{\text{H4,H3}}$  = 16.3 Hz, 1H, H4), 6.79 (d,  $^3J_{\text{H3,H4}}$  = 16.3 Hz, 1H, H3). **<sup>13</sup>C-NMR** (126 MHz, DMSO, 80°C)  $\delta$  = 140.3 (C4), 134.2 (C5), 131.4 (2×C7), 129.3 (2×C6), 126.4 (C3). **FT-IR**  $\tilde{\nu}$  = 3502, 1652, 1183, 1068, 947, 825, 783, 735, 489. **HR-MS** ESI (–)  $m/z$  = 254.9505 (254.9506 berechnet für C<sub>10</sub>H<sub>6</sub>BrO<sub>3</sub>, [M – H]<sup>–</sup>).

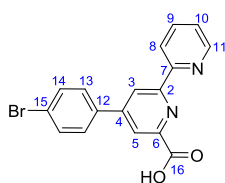
## 1-(2-oxo-2-(pyridin-2-yl)ethyl)pyridiniumiodid (**72**)



2-Acetylpyridin (**70**, 7.20 g, 59.4 mmol, 1.00 eq) wurde in Pyridin (70.0 ml, 867 mmol, 14.6 eq) gelöst und mit Iod (16.6 g, 65.4 mmol, 1.10 eq) versetzt. Es wurde zwei Stunden auf 100°C erwärmt. Anschließend wurde das Lösungsmittel abfiltriert und der Rückstand mit Diethylether gewaschen. Das dunkelgraue Rohprodukt (20.4 g) wurde in Ethanol suspendiert und eine Stunde bei 95°C refluxiert. Ethanol wurde abfiltriert und der Rückstand mit Dichlormethan (100 ml) gewaschen. Das Produkt **72** (13.3 g, 40.9 mmol, 68.2%) wurde in Form eines grauen Pulvers erhalten.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, DMSO)  $\delta$  = 9.01 (d,  $^3J_{\text{H8,H9}}$  = 6.2 Hz, 2H, H8), 8.88 (d,  $^3J_{\text{H1,H2}}$  = 4.7 Hz, 1H, H1), 8.73 (t,  $^3J_{\text{H10,H9}}$  = 7.8 Hz, 1H, H10), 8.28 (t,  $^3J$  = 6.9 Hz, 2H, H9), 8.20–8.03 (m, 2H, H3/H4), 7.88–7.78 (m, 1H, H2), 6.51 (s, 2H, H7). **<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, DMSO)  $\delta$  = 191.4 (C6), 150.4 (C5), 149.5 (C1), 146.3 (2×C8), 146.3 (C10), 138.1 (C3), 129.1 (C2), 127.7 (2×C9), 122.0 (C4), 66.6 (C7). **FT-IR**  $\tilde{\nu}$  = 3051, 2876, 1709, 1630. 1599, 1582, 1525, 1481, 1459, 1436, 1412, 1356, 1330, 1291, 1264, 1226, 1211, 1193, 1145, 1086, 1055, 1046, 1026, 996, 951, 931, 848, 784, 759, 736, 689, 667, 618, 565, 470, 456, 416. **HR-MS** ESI (+)  $m/z$  = 199.0864 (199.0866 berechnet für C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>O, [M – I]<sup>+</sup>).

#### 4-(4-Bromphenyl)-(2,2'-bipyridin)-6-carbonsäure (**73**)

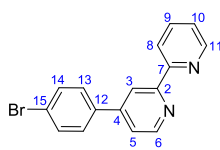


**73** [355.19]

(*E*)-4-(4-Bromphenyl)-2-oxobut-3-ensäure (**71**, 9.24 g, 36.1 mmol, 1.00 eq) wurde in Wasser (250 ml) vorgelegt. Pyridinsalz **72** (11.8 g, 36.1 mol, 1.00 eq) und Ammoniumacetat (22.3 g, 289 mmol, 8.00 eq) wurden zugegeben. Es wurde sechs Stunden bei 115 °C refluxiert. Anschließend kühlte die Reaktionsmischung über Nacht ab. Das Produkt wurde abfiltriert. Es wurde mit Wasser und Aceton gewaschen. 4-(4-Bromphenyl)-(2,2'-bipyridin)-6-carbonsäure (**73**, 11.7 g, 32.9 mmol, 90.9%) wurde in Form eines grauen Pulvers erhalten.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, DMSO)  $\delta$  = 8.71 (dd,  $^3J_{\text{H11,H10}}$  = 4.7 Hz,  $^4J_{\text{H11,H9}}$  = 0.8 Hz, 1H, H11), 8.58 (d,  $^4J_{\text{H3,H5}}$  = 1.8 Hz, 1H, H3), 8.49 (d,  $^3J_{\text{H8,H9}}$  = 7.9 Hz, 1H, H8), 8.17 (d,  $^4J_{\text{H5,H3}}$  = 1.8 Hz, 1H, H5), 7.98 (td,  $J$  = 7.7 Hz,  $J$  = 1.8 Hz, 1H, H9), 7.87–7.78 (m, 2H, H14), 7.78–7.69 (m, 2H, H13), 7.48 (ddd,  $^3J_{\text{H10,H9}}$  = 7.5 Hz,  $^3J_{\text{H10,H11}}$  = 4.8 Hz,  $^4J_{\text{H10,H8}}$  = 1.1 Hz, 1H, H10). **<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, DMSO)  $\delta$  = 167.9 (C16), 155.4 (CAr), 155.0 (CAr), 149.1 (C11), 147.0 (CAr), 137.3 (C9), 136.9 (CAr), 132.2 (2×C13), 128.9 (2×C14), 124.2 (C10), 122.7 (CAr), 121.1 (C8), 120.8 (C5), 117.5 (C3). **FT-IR**  $\tilde{\nu}$  = 2979, 1581, 1542, 1492, 1468, 1442, 1417, 1393, 1372, 1317, 1228, 1143, 1066, 1008, 990, 824, 805, 787, 750, 731, 712, 679, 657, 635, 614, 594, 543, 486, 438. **HR-MS** ESI (–)  $m/z$  = 354.9911 (354.9912 berechnet für C<sub>17</sub>H<sub>10</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, [M – H]<sup>–</sup>).

#### 4-(4-Bromphenyl)-2,2'-bipyridin (**74**)

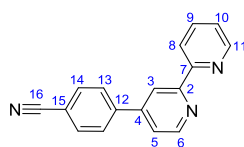


**74** [311.18]

4-(4-Bromphenyl)-(2,2'-bipyridin)-6-carbonsäure (**73**, 1.00 g, 2.82 mmol) wurde in Ethylenglycol (5.0 ml) vorgelegt und 10 Minuten auf 200 °C (Mikrowelle, 300 W) erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde in Dichlormethan (100 ml) gegeben und mit Wasser (3×50 ml) gewaschen. Anschließend wurde über eine Aluminiumoxid-Säule (Dichlormethan/Methanol 4:1) filtriert. 4-(4-Bromphenyl)-2,2'-bipyridin (**74**, 686 mg, 2.20 mmol, 78.0%) wurde in Form eines weißen Feststoffs erhalten.

**DC**  $R_f$  = 0.15 (Dichlormethan/Methanol 4:1). **<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, DMSO)  $\delta$  = 8.76 (dd,  $^3J_{H6,H5}$  = 5.1 Hz,  $^5J_{H6,H3}$  = 0.7 Hz, 1H, H6), 8.73 (ddd,  $^3J_{H11,H10}$  = 4.8 Hz,  $^4J_{H11,H9}$  = 1.8 Hz,  $^5J_{H11,H8}$  = 0.9 Hz, 1H, H11), 8.66 (dd,  $^4J_{H3,H5}$  = 1.9 Hz,  $^5J_{H3,H6}$  = 0.7 Hz, 1H, H3), 8.50–8.39 (m, 1H, H8), 8.04–7.93 (m, 1H, H9), 7.88–7.82 (m, 2H, H13), 7.79 (dd,  $^3J_{H5,H6}$  = 5.2 Hz,  $^4J_{H5,H3}$  = 1.9 Hz, 1H, H5), 7.78–7.72 (m, 2H, H14), 7.49 (ddd,  $^3J_{H10,H9}$  = 7.5 Hz,  $^3J_{H10,H11}$  = 4.8 Hz,  $^4J_{H10,H8}$  = 1.2 Hz, 1H, H10). **<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, DMSO)  $\delta$  = 156.1 (C7 oder C2), 155.0 (C2 oder C7), 150.1 (C6), 149.3 (C11), 147.0 (C4), 137.4 (C9), 136.5 (C12), 132.2 (2×C14), 129.0 (2×C13), 124.4 (C10), 123.0 (C5), 121.4 (C8), 120.7 (C15), 117.4 (C3). **FT-IR**  $\tilde{\nu}$  = 3055, 1596, 1582, 1564, 1537, 1494, 1478, 1456, 1405, 1379, 1306, 1272, 1258, 1154, 1104, 1093, 1080, 1032, 1007, 990, 909, 816, 791, 748, 737, 661, 650, 633, 618, 524, 498, 467, 419, 400. **HR-MS** EI  $m/z$  = 310.0094 (310.0106 berechnet für C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>BrN<sub>2</sub>, [M]).

#### 4-((2,2'-Bipyridin)-4-yl)benzonitril (**75**)

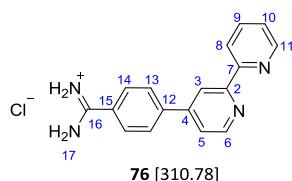


**75** [257.29]

4-(4-Bromphenyl)-2,2'-bipyridin (**74**, 1.68 g, 5.40 mmol, 1.00 eq) wurde in *m*-Xylol (11.3 ml) vorgelegt und Natriumcyanid (410 mg, 8.37 mmol, 1.55 eq), Kupfer(I)-iodid (103 mg, 0.54 mmol, 0.10 eq) sowie Kaliumiodid (179 mg, 1.08 mmol, 0.20 eq) zugegeben. Zuletzt erfolgte die Zugabe von *N,N'*-Dimethylethylendiamin (619 mg, 7.02 mmol, 1.30 eq), wobei die Lösung sich dunkel verfärbte. Das druckfeste Schraubdeckelgefäß wurde in ein auf 160°C vorgeheiztes Ölbad gestellt. Die Temperatur wurde 22 Stunden lang gehalten. Anschließend wurde das Lösungsmittel bei reduziertem Druck entfernt. Die säulenchromatographische Reinigung (Aluminiumoxid, Ethylacetat/Hexan 1:3) lieferte 4-((2,2'-Bipyridin)-4-yl)benzonitril (**75**, 1.06 g, 4.12 mmol, 76.3%) in Form eines weißen Feststoffs.

**DC**  $R_f$  = 0.09 (Hexan/Ethylacetat 4:1). **<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 8.78 (dd,  $^3J_{H6,H5}$  = 5.1 Hz,  $^5J_{H6,H3}$  = 0.7 Hz, 1H, H6), 8.75–8.66 (m, 2H, H11/H3), 8.48 (d,  $^3J_{H8,H9}$  = 8.0 Hz, 1H, H8), 7.94–7.74 (m, 5H, H9/H13/14), 7.53 (dd,  $^3J_{H5,H6}$  = 5.2 Hz,  $^4J_{H5,H3}$  = 1.9 Hz, 1H, H5), 7.37 (ddd,  $^3J_{H10,H9}$  = 7.5 Hz,  $^3J_{H10,H11}$  = 4.8 Hz,  $^4J_{H10,H8}$  = 1.2 Hz, 1H, H10). **<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 155.7 (CAr), 150.1 (C6), 149.3 (C11), 147.5 (CAr), 143.0 (CAr), 137.3 (CAr), 133.0 (2×CAr), 128.1 (2×CAr), 127.4 (CAr), 124.3 (C10), 121.7 (C5), 121.5 (C8), 119.2 (C3), 118.6 (C16), 113.0 (C15). **FT-IR**  $\tilde{\nu}$  = 3053, 3004, 2223, 1599, 1585, 1566, 1541, 1506, 1456, 1410, 1384, 1304, 1259, 1141, 1108, 1068, 1037, 992, 911, 855, 823, 786, 737, 727, 694, 660, 647, 619, 551, 518, 397. **HR-MS** ESI (+)  $m/z$  = 258.1027 (258.1026 berechnet für C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>N<sub>3</sub>, [M + H]<sup>+</sup>).

#### 4-((2,2'-Bipyridin)-4-yl)benzimidamid-hydrochlorid (**76**)

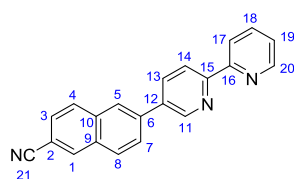


4-((2,2'-Bipyridin)-4-yl)benzonitril (**75**, 200 mg, 777  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq) wurde in Tetrahydrofuran (9.5 ml) vorgelegt und mit Lithiumbis(trimethylsilyl)amid in Hexan (1.0 M, 2.33 ml, 2.33 mmol, 3.00 eq) versetzt. Es wurde 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand in mit Salzsäure gesättigtem Ethanol suspendiert. Nach 48 Stunden wurde das Lösungsmittel bei reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in Wasser gelöst, mit Dichlormethan gewaschen und die wässrige Phase mit Natronlauge (6 M) auf pH 14 gebracht. Es fiel ein weißer Feststoff aus, der sich an der Zentrifuge (4000 U/min, 4 °C, 5 min) zu einem roten Öl umwandelte. Das Öl wurde abgetrennt und mit wenig Salzsäure (6 M) angesäuert. Es bildete sich eine klare Lösung, zu der Aceton zugegeben wurde, so dass das Hydrochlorid als Niederschlag ausfiel. Dieses wurde an der Zentrifuge (4000 U/min, 4 °C, 5 min) abgetrennt und 4-((2,2'-Bipyridin)-4-yl)benzimidamid-hydrochlorid (**76**, 150 mg, 483  $\mu\text{mol}$ , 62.2%) in Form von grauen Kristallen erhalten.

**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz, DMSO)  $\delta$  = 9.75 (s, 2H, H17), 9.52 (s, 2H, H17), 8.98 (d,  $^4J_{\text{H3,H5}} = 1.0$  Hz, 1H, H3), 8.92 (d,  $^3J_{\text{H6,H5}} = 5.3$  Hz, 1H, H6), 8.87 (dd,  $^3J_{\text{H11,H10}} = 5.1$  Hz,  $^4J_{\text{H11,H9}} = 0.8$  Hz, 1H, H11), 8.79 (d,  $^3J_{\text{H8,H9}} = 8.0$  Hz, 1H, H8), 8.38 (ddd,  $^3J_{\text{H9,H8}} = 7.9$  Hz,  $^3J_{\text{H9,H10}} = 7.9$  Hz,  $^4J_{\text{H9,H11}} = 1.6$  Hz, 1H, H9), 8.28 (d,  $^3J_{\text{H13,H14}} = 8.6$  Hz, 2H, H13), 8.13 (dd,  $^3J_{\text{H14,H13}} = 8.6$  Hz,  $^3J_{\text{H5,H6}} = 5.1$  Hz, 3H, H5/H14), 7.92–7.78 (m, 1H, H10).  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (75 MHz, DMSO)  $\delta$  = 165.0 (C16), 151.4 (C2 oder C7), 150.6 (C7 oder C2), 149.2 (C6), 148.5 (C4), 146.7 (C11), 141.6 (C9), 141.0 (C12), 129.1 (2 $\times$ C14), 129.1 (C15), 127.8 (2 $\times$ C13), 126.2 (C10), 123.3 (C8), 123.2 (C5), 120.0 (C3). **FT-IR**  $\tilde{\nu}$  = 3023, 2893, 1681, 1630, 1600, 1583, 1571, 1542, 1515, 1494, 1476, 1447, 1431, 1403, 1331, 1307, 1281, 1213, 1089, 992, 823, 792, 750, 720, 701, 679, 650, 629, 617, 553, 532, 506, 482, 462, 424, 399. **HR-MS** ESI (+)  $m/z$  = 275.1294 (275.1291 berechnet für  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_4$ ,  $[\text{M} - \text{Cl}]^+$ ).



## 6-((2,2'-Bipyridin)-5-yl)-2-naphthonitril (**77**)

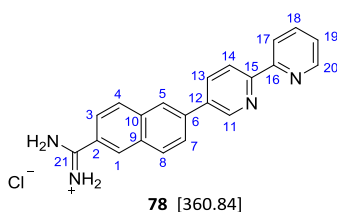


**77** [307.35]

5-(Tributylstannyl)-2,2'-bipyridin (**64**, 500 mg, 1.12 mmol, 1.00 eq) und 6-Bromnaphthalin-2-nitril (521 mg, 2.25 mmol, 2.01 eq) wurden in *o*-Xylol (8.4 ml) vorgelegt. Nach Zugabe von Tetrakis(triphenylphosphin)palladium (127 mg, 110  $\mu$ mol, 0.10 eq) wurde 16 Stunden auf 130 °C erwärmt. Anschließend erfolgte die Zugabe von Natronlauge (6 M). Es wurde mit Dichlormethan extrahiert und das Lösungsmittel bei reduziertem Druck entfernt. Die säulenchromatographische Reinigung (Dichlormethan  $\rightarrow$  Dichlormethan/Methanol 9:1) lieferte das Produkt **77** (183 mg, 595  $\mu$ mol, 53.1 %) in Form eines weißen Feststoffs.

**DC**  $R_f$  = 0.27 (Dichlormethan/Methanol 9:1).  **$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 9.05 (d,  $^4J_{\text{H11,H13}}$  = 2.0 Hz, 1H, H11), 8.73 (d,  $^3J_{\text{H20,H19}}$  = 4.2 Hz, 1H, H20), 8.56 (d,  $^3J_{\text{H14,H13}}$  = 8.3 Hz, 1H, H14), 8.48 (d,  $^3J_{\text{H17,H18}}$  = 8.0 Hz, 1H, H17), 8.28 (s, 1H, H1), 8.19–8.12 (m, 2H, H13/H5), 8.06–7.98 (m, 2H, H4/H8 oder H7), 7.94–7.83 (m, 2H, H18/H7 oder H8), 7.67 (dd,  $^3J_{\text{H3,H4}}$  = 8.5 Hz,  $^4J_{\text{H3,H1}}$  = 1.5 Hz, 1H, H3), 7.36 (ddd,  $^3J_{\text{H19,H18}}$  = 7.5 Hz,  $^3J_{\text{H19,H20}}$  = 4.8 Hz,  $^4J_{\text{H19,H17}}$  = 1.1 Hz, 1H, H19).  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 155.6 (C15 und/oder C16), 149.4 (C20), 148.0 (C11), 138.4 (C6), 137.3 (C18), 135.7 (CAr), 135.6 (CAr), 135.0 (C13), 134.1 (C1), 131.9 (CAr), 129.7 (CAr), 129.6 (CAr), 127.3 (C3), 127.0 (C7 oder C8), 126.2 (C5), 124.1 (C19), 121.43 (C14), 121.37 (C17), 119.2 (C21), 110.0 (C2). **FT-IR**  $\tilde{\nu}$  = 3380, 3052, 2224, 1784, 1624, 1593, 1549, 1530, 1489, 1457, 1434, 1384, 1277, 1245, 1149, 898, 859, 818, 792, 744, 474. **HR-MS** EI  $m/z$  = 307.1109 (307.1109 berechnet für  $\text{C}_{21}\text{H}_{13}\text{N}_3$ , [M]).

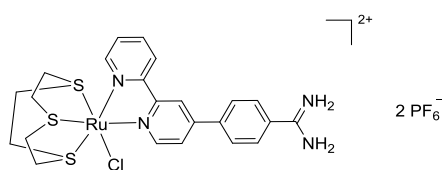
## 6-((2,2'-Bipyridin)-5-yl)-2-naphthimidamid-hydrochlorid (**78**)



Nitril **77** (115 mg, 374  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq) wurde in Tetrahydrofuran (4.6 ml) vorgelegt. Nach Zugabe von Lithiumbis(trimethylsilyl)amid (1 M in Hexan, 1.12 ml, 1.12 mmol, 3.00 eq) wurde 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend erfolgte die Zugabe von konzentrierter Salzsäure (1.0 ml) und Wasser (2.0 ml). Tetrahydrofuran wurde bei reduziertem Druck entfernt. Die Lösung wurde mit Dichlormethan gewaschen und mit Natronlauge (6 M) auf pH 14 gebracht. Es fiel ein weißer Niederschlag aus, der mit Salzsäure (6 M) versetzt wurde. Die Salzsäure wurde bei reduziertem Druck entfernt und das Produkt mehrmals mit Aceton gewaschen. Amidiniumsalz **78** (135 mg, 374  $\mu\text{mol}$ , quant.) wurde in Form eines weißen Feststoffs erhalten.

**$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz, DMSO)  $\delta$  = 9.77 (s, 2H, H21), 9.58 (s, 2H, H21), 9.27 (s, 1H, H11), 8.78 (d,  $^3J_{\text{H20,H19}}$  = 4.4 Hz, 1H, H20), 8.69 (s, 1H, HAr), 8.62 (d,  $^3J_{\text{H13,H14}}$  = 8.0 Hz, 2H, H13/HAr), 8.59–8.48 (m, 2H, H17/HAr), 8.24 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H, HAr), 8.21–8.10 (m, 2H, HAr/H18), 7.99 (dd,  $J$  = 8.6 Hz,  $J$  = 1.6 Hz, 1H, HAr), 7.67–7.58 (m, 1H, H19). **FT-IR**  $\tilde{\nu}$  = 2985, 2950, 2361, 1624, 1525, 1475, 1381, 1315, 1093, 825. **HR-MS** ESI (+)  $m/z$  = 325.1449 (325.1448 berechnet für  $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_4$ ,  $[\text{M} - \text{Cl}]^+$ ).

## Ruthenium(II)-Komplex **80**

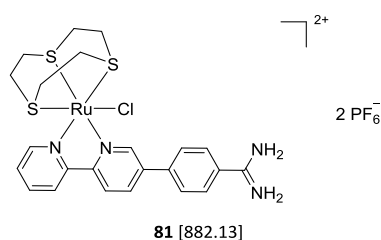


**80** [882.13]

Ligand **76** (20 mg, 64  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq) wurde in Dimethylformamid (3.0 ml) vorgelegt und mit Tris(acetonitril)(1,4,7-trithiacyclononan)ruthenium(II) (50 mg, 72  $\mu\text{mol}$ , 1.13 eq) versetzt. Es wurde 18 Stunden bei 85 °C gerührt. Nach drei Stunden hatte die Lösung eine rote Färbung. Die säulenchromatographische Reinigung (Aluminiumoxid, Acetonitril/Wasser/ges. Kaliumnitrat-Lösung 50:3:1) lieferte eine wasserunlösliche orangene Substanz. Das Anion wurde mit gesättigter Ammoniumhexafluorophosphat-Lösung (0.2 ml) ausgetauscht und das Lösungsmittel an der Zentrifuge (4000 U/min, 4 °C, 5 min) abgetrennt. Der Komplex **80** (10 mg, 11  $\mu\text{mol}$ , 17.2%) wurde in Form eines orangenen Feststoffs erhalten.

**DC**  $R_f = 0.06$  (Acetonitril/Wasser/ges. Kaliumnitrat-Lösung 50:3:1).  **$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz, DMSO)  $\delta = 9.44$  (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 9.21–8.95 (m, 6H HAr), 8.34 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H, HAr), 8.22 (dd,  $J = 16.3, 8.5$  Hz, 1H, HAr), 8.09–7.99 (m, 3H, HAr), 7.75–7.61 (m, 1H, HAr), 2.95–2.53 (m, 12H,  $6 \times \text{CH}_2$ ).  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (75 MHz, DMSO)  $\delta = 164.8$  (CAr), 157.0 (CAr), 156.1 (CAr), 153.5 (CAr), 153.2 (CAr), 146.5 (CAr), 140.3 (CAr), 137.7 (CAr), 129.4 (CAr), 129.1 (CAr), 127.8 (CAr), 127.3 (CAr), 124.3 (CAr), 124.2 (CAr), 121.0 (CAr), 34.9 (CALiph), 32.4 (CALiph), 32.4 (CALiph), 31.7 (CALiph), 31.3 (CALiph), 31.2 (CALiph). **FT-IR**  $\tilde{\nu} = 3080, 1615, 1424, 1380, 1331, 818, 637, 552$ . **HR-MS** ESI (+)  $m/z = 591.0048$  (591.0047 berechnet für  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{ClN}_4\text{RuS}_3$ ,  $[\text{M} - 2\text{PF}_6 - \text{H}]^+$ ).

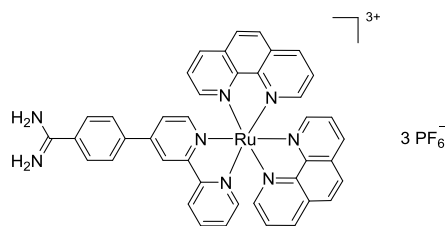
## Ruthenium(II)-Komplex **81**



Ligand **66** (20 mg, 64  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq) wurde in Dimethylformamid (3.0 ml) vorgelegt und mit Tris(acetonitril)(1,4,7-trithiacyclononan)ruthenium(II) (50 mg, 71  $\mu\text{mol}$ , 1.10 eq) versetzt. Es wurde 18 Stunden bei 85 °C gerührt. Die säulenchromatographische Reinigung des roten Reaktionsgemisches (Acetonitril/Wasser/ges. Kaliumnitrat-Lösung 100:3:1  $\rightarrow$  50:6:2) lieferte einen roten Feststoff. Dieser wurde in Ethanol aufgenommen (Salz verblieb als Rückstand), die organische Phase bei reduziertem Druck entfernt und der Rückstand in Wasser gelöst. Der Komplex wurde mit gesättigter Ammoniumhexafluorophosphat-Lösung (0.1 ml) ausgefällt und mit Wasser gewaschen. Komplex **81** (8 mg, 9  $\mu\text{mol}$ , 14.1 %) wurde in Form eines orangenen Feststoffs erhalten.

**DC**  $R_f = 0.05$  (Acetonitril/Wasser/ges. Kaliumnitrat-Lösung 50:3:1).  **$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz, DMSO)  $\delta = 9.10$  (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 9.05 (d,  $J = 5.8$  Hz, 1H), 8.89–8.78 (m, 2H), 8.59 (dd,  $J = 8.5$  Hz,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 8.28 – 8.18 (m, 1H), 8.09 (d,  $^3J = 8.6$  Hz, 2H), 8.02 (d,  $^3J = 8.6$  Hz, 2H), 7.75–7.65 (m, 1H), 3.02–2.62 (m, 12H, 6  $\text{CH}_2$ ). **HR-MS** ESI (+)  $m/z = 591.0063$  (591.0047 berechnet für  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{ClN}_4\text{RuS}_3$ ,  $[\text{M} - 2\text{PF}_6 - \text{H}]^+$ ).

## Ruthenium(II)-Komplex **82**

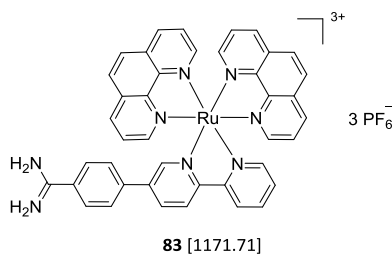


**82** [1171.71]

Ligand **76** (20 mg, 64  $\mu\text{mol}$ , 1.41 eq) und *cis*-Dichloridobis(1,10-phenanthrolin)ruthenium(II)-Dihydrat (26 mg, 46  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq) wurden in Ethanol (2.6 ml) vorgelegt. Die violette Reaktionslösung wurde 20 Minuten in der Mikrowelle (100 W) auf 85 °C erwärmt. Die Lösung färbte sich rotbraun. Nach einer Reaktionskontrolle per LC-MS wurde erneut 20 Minuten in der Mikrowelle (150 W) auf 150 °C erwärmt. Die säulenchromatographische Reinigung (Acetonitril/Wasser/ges. Kaliumnitrat-Lösung 100:3:1  $\rightarrow$  50:6:2) lieferte einen orangenen Feststoff, der mit wenig Wasser versetzt, mit gesättigter Ammoniumhexafluorophosphat-Lösung ausgefällt und erneut mit Wasser gewaschen wurde. Komplex **82** (11 mg, 10  $\mu\text{mol}$ , 21.0%) wurde in Form eines roten Feststoffs erhalten.

**DC**  $R_f = 0.25$  (Acetonitril/Wasser/ges. Kaliumnitrat-Lösung 50:6:2).  **$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 9.26$  (s, 1H, HAr), 9.19 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H, HAr), 8.85 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H, HAr), 8.75 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H, HAr), 8.48–8.33 (m, 5H, HAr), 8.33–8.15 (m, 4H, HAr), 8.06–7.90 (m, 6H, HAr), 7.83 (dd,  $J = 6.1$  Hz,  $J = 1.6$  Hz, 1H, HAr), 7.86–7.80 (m, 4H, HAr), 7.50–7.41 (m, 1H, HAr).  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 164.7$  (CAr), 157.8 (CAr), 156.9 (CAr), 152.7 (CAr), 152.5 (CAr), 152.4 (CAr), 151.9 (CAr), 147.2 (CAr), 146.9 (CAr), 146.2 (CAr), 140.0 (CAr), 137.8 (CAr), 137.0 (CAr), 136.9 (CAr), 130.5 (CAr), 130.5 (CAr), 129.4 (CAr), 129.1 (CAr), 128.1 (CAr), 127.9 (CAr), 127.7 (CAr), 126.5 (CAr), 126.4 (CAr), 124.9 (CAr), 124.8 (CAr), 121.6 (CAr). **FT-IR**  $\tilde{\nu} = 2265, 1289, 1156, 1042, 1021, 841, 809, 559, 486, 422$ . **HR-MS** ESI (+)  $m/z = 368.0815$  (368.0813 berechnet für  $\text{C}_{41}\text{H}_{30}\text{N}_8\text{Ru}$ ,  $[\text{M} - 3\text{PF}_6 - \text{H}]^{2+}$ ).

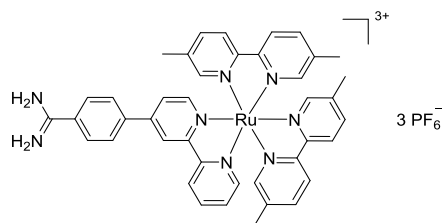
## Ruthenium(II)-Komplex **83**



Ligand **66** (10 mg, 32  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq) und *cis*-Dichloridobis(1,10-phenanthrolin)ruthenium(II)-Dihydrat (13 mg, 23  $\mu\text{mol}$ , 0.72 eq) wurden in Ethanol (1.3 ml) gelöst. Es wurde 20 Minuten auf 150°C in der Mikrowelle (100 W) erwärmt. Die Lösung färbte sich braun. Das Produkt wurde säulenchromatographisch (Acetonitril/Wasser/ges. Kaliumnitrat-Lösung 100:3:1  $\rightarrow$  50:6:2) gereinigt. Die Lösung wurde bei reduziertem Druck eingeeengt und der orangene Komplex mit Ethanol herausgelöst. Die organische Phase wurde bei reduziertem Druck eingeeengt, der Rückstand in Wasser gelöst und mit gesättigter Ammoniumhexafluorophosphat-Lösung ausgefällt. Der Rückstand wurde an der Zentrifuge (4000 U/min, 4°C, 5 min) abgetrennt und erneut mit Wasser gewaschen. Komplex **83** (5 mg, 4  $\mu\text{mol}$ , 12.5%) wurde in Form eines orangenen Feststoffs erhalten.

**DC**  $R_f = 0.08$  (Acetonitril/Wasser/ges. Kaliumnitrat-Lösung 50:3:1).  **$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz, DMSO)  $\delta = 9.29$  (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 9.12–8.66 (m, 8H,  $\text{NH}_2/\text{HAr}$ ), 8.56 (dd,  $J = 8.6$  Hz,  $J = 2.0$  Hz, 1H, HAr), 8.48–8.28 (m, 5H, HAr), 8.27–8.04 (m, 3H, HAr), 8.01–7.55 (m, 11H, HAr), 7.49–7.38 (m, 1H, HAr). **FT-IR**  $\tilde{\nu} = 3378, 3095, 1688, 1613, 1466, 1429, 837, 722, 558, 480, 434$ . **HR-MS** ESI (+)  $m/z = 368.0824$  (368.0813 berechnet für  $\text{C}_{41}\text{H}_{30}\text{N}_8\text{Ru}$ ,  $[\text{M} - 3\text{PF}_6 - \text{H}]^{2+}$ ).

## Ruthenium(II)-Komplex **84**

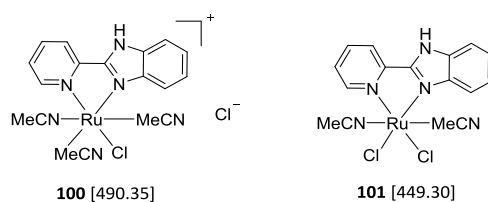


**84** [1179.77]

Ligand **76** (19 mg, 61  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq) und *cis*-Dichloridobis(5,5'-dimethyl-2,2'-bipyridin)-ruthenium(II)-Dihydrat (35 mg, 61  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq) wurden in Ethanol (3.2 ml) vorgelegt. Die violette Reaktionslösung wurde 40 Minuten in der Mikrowelle (300 W) auf 150 °C erwärmt. Die säulenchromatographische Reinigung (Acetonitril/Wasser/ges. Kaliumnitrat-Lösung 100:3:1  $\rightarrow$  50:6:2) lieferte einen orangenen Feststoff, der mit wenig Wasser versetzt, mit gesättigter Ammoniumhexafluorophosphat-Lösung (0.2 ml) ausgefällt und erneut mit Wasser gewaschen wurde. Komplex **84** (42 mg, 36  $\mu\text{mol}$ , 58.8%) wurde in Form eines roten Feststoffs erhalten.

**DC**  $R_f = 0.36$  (Acetonitril/Wasser/ges. Kaliumnitrat-Lösung 50:6:2).  **$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz, DMSO)  $\delta = 9.19$  (s, 1H, HAr), 9.12 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H, HAr), 8.68 (dd,  $J = 8.4$  Hz,  $J = 4.9$  Hz, 4H, HAr), 8.30 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H, HAr), 8.21 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H, HAr), 8.05–7.90 (m, 7H, HAr), 7.74 (d,  $J = 6.2$  Hz, 2H, HAr), 7.61–7.51 (m, 2H, HAr), 7.50–7.38 (m, 3H), 2.30–2.11 (m,  $J = 13.2$  Hz, 10.3 Hz, 12H,  $\text{CH}_3$ ).  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (75 MHz, DMSO)  $\delta = 164.6$  (CAr), 157.5 (CAr), 156.6 (CAr), 154.1 (CAr), 150.6 (CAr), 150.4 (CAr), 145.8 (CAr), 138.6 (CAr), 138.6 (CAr), 137.8 (CAr), 137.7 (CAr), 129.4 (CAr), 129.1 (CAr), 127.6 (CAr), 127.6 (CAr), 123.5 (CAr), 18.10 ( $\text{CH}_3$ ), 18.08 ( $\text{CH}_3$ ). **FT-IR**  $\tilde{\nu} = 3329, 1688, 1611, 1472, 1431, 1394, 1329, 1241, 824, 554$ . **HR-MS** ESI (+)  $m/z = 372.1125$  (372.1131 berechnet für  $\text{C}_{41}\text{H}_{38}\text{N}_8\text{Ru}$ ,  $[\text{M} - 3\text{PF}_6 - \text{H}]^{2+}$ ).

## Ruthenium(II)-Komplexe **100** und **101**

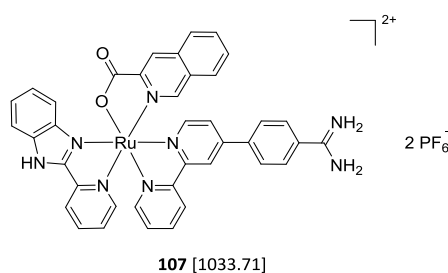


Di- $\mu$ -chloridobis[( $\eta^6$ -benzol)chloridoruthenium(II)] (307 mg, 615  $\mu$ mol, 1.00 eq) und 2-(2-Pyridyl)benzimidazol (**96**, 288 mg, 1.48 mmol, 2.40 eq) wurden in Acetonitril (30 ml) vorgelegt. Es wurde drei Stunden bei 75 °C gerührt. Die Lösung bildete eine orangene Suspension. Anschließend wurde das Lösungsmittel bei reduziertem Druck entfernt, der Rückstand in Diethylether suspendiert, filtriert und erneut mit Diethylether gewaschen. Es wurde ein orangener Feststoff erhalten, der in Acetonitril (1 l) gelöst und über sechs Stunden in der Photolyse bestrahlt wurde. Erneutes Waschen mit Diethylether lieferte das Komplexbgemisch **100/101** (480 mg, 979  $\mu$ mol, 79.3%) in Form eines roten Feststoffs. Die  $^1\text{H}$ -NMR Analytik zeigt, dass es sich um ein Gemisch verschiedener Stereo- und Konstitutionsisomere handelt (vgl. elektronischer Anhang). Da bei dem Gemisch eine sinnvolle Auswertung nicht möglich ist, wird die NMR-Analytik hier nicht aufgeführt. Die Ausbeute wurde auf Grundlage eines Molekulargewichts von 490.35 g/mol berechnet. Das Produkt konnte in dieser Form in nachfolgenden Synthesen verwendet werden.

**FT-IR**  $\tilde{\nu}$  = 3390, 3059, 2963, 2912, 2857, 2750, 2705, 2643, 1608, 1479, 1448, 1324, 1301, 790, 746, 505, 460, 425. **HR-MS** ESI (+)  $m/z$  = 414.0070 (414.0050 berechnet für  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{ClN}_5\text{Ru}$ ,  $[\text{M}(\mathbf{101}) - \text{Cl}]^+$ ).



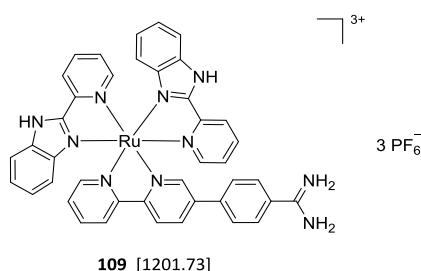
## Ruthenium(II)-Komplex **107**



Ligand **76** (25 mg, 80  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq) wurde in Ethanol (2.0 ml) vorgelegt und mit Vorläuferkomplex **100/101** (39 mg, 80  $\mu\text{mol}$ ) versetzt. Es wurde zwei Stunden auf 90 °C in der Mikrowelle (300 W) erwärmt. Anschließend wurde Isochinolin-3-carbonsäure (14 mg, 80  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq) zugegeben und erneut zwei Stunden auf 90 °C in der Mikrowelle (300 W) erwärmt. Die Reinigung erfolgt säulenchromatographisch (Acetonitril/Wasser/ges. Kaliumnitrat-Lösung 50:6:2). Die Lösung wurde bei reduziertem Druck eingeeengt und der Rückstand mit Wasser (5 ml) versetzt. Der Komplex wurde mit gesättigter Ammoniumhexafluorophosphat-Lösung (0.2 ml) ausgefällt und mit Wasser gewaschen. Komplex **107** (15 mg, 13  $\mu\text{mol}$ , 15.8%) wurde in Form eines violetten Feststoffs erhalten. Es handelt sich um ein Gemisch verschiedener Stereoisomere.

**DC**  $R_f = 0.24$  (Acetonitril/Wasser/ges. Kaliumnitrat-Lösung 50:3:1).  **$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz, DMSO)  $\delta = 9.44$  (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 9.32–8.79 (m, 4H, HAr/ $\text{NH}_2$ ), 8.69–6.66 (m, 24H, HAr). **FT-IR**  $\tilde{\nu} = 3079, 1643, 1615, 1375, 1328, 1255, 838, 785, 747, 557$ . **HR-MS** ESI (+)  $m/z = 743.1452$  (743.1462 berechnet für  $\text{C}_{39}\text{H}_{29}\text{N}_8\text{O}_2\text{Ru} [\text{M} - 2\text{PF}_6 - \text{H}]^+$ ).

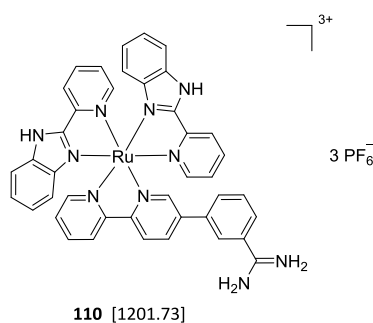
## Ruthenium(II)-Komplex **109**



Ligand **66** (20 mg, 64  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq) und Vorläuferkomplex **100/101** (32 mg, 64  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq) wurden in Ethanol (2.0 ml) vorgelegt und zwei Stunden in der Mikrowelle (300 W) auf 90°C erwärmt. 2-(2-Pyridyl)benzimidazol (**96**, 15 mg, 77  $\mu\text{mol}$ , 1.20 eq) wurde zugegeben und nochmals zwei Stunden in der Mikrowelle (300 W) auf 90°C erwärmt. Das Produkt wurde säulenchromatographisch (Acetonitril/Wasser/ges. Kaliumnitrat-Lösung 50:3:1  $\rightarrow$  50:6:2) gereinigt. Die Lösung wurde bei reduziertem Druck eingeeengt und der rote Komplex mit Ethanol herausgelöst. Die organische Phase wurde bei reduziertem Druck eingeeengt, der Rückstand in Wasser suspendiert und mit gesättigter Ammoniumhexafluorophosphat-Lösung (0.2 ml) versetzt. Der Rückstand wurde an der Zentrifuge (4000 U/min, 4°C, 5 min) abgetrennt und erneut mit Wasser gewaschen. Komplex **109** (20 mg, 17  $\mu\text{mol}$ , 26.6%) wurde in Form eines dunkelroten Feststoffs erhalten. Es handelt sich um ein Gemisch verschiedener Stereoisomere.

**DC**  $R_f = 0.38$  (Acetonitril/Wasser/ges. Kaliumnitrat-Lösung 50:6:2).  **$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz, DMSO)  $\delta = 9.35\text{--}9.22$  (m, 2H), 9.13–8.75 (m, 4H), 8.64–8.51 (m, 3H), 8.40–8.01 (m, 5H), 8.01–7.69 (m, 7H), 7.68–7.18 (m, 7H), 7.18–6.99 (m, 2H), 6.90 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 5.78–5.63 (m, 1H). **HR-MS** ESI (+)  $m/z = 383.0921$  (383.0926 berechnet für  $\text{C}_{41}\text{H}_{32}\text{N}_{10}\text{Ru}$ ,  $[\text{M} - 3\text{PF}_6 - \text{H}]^+$ ).

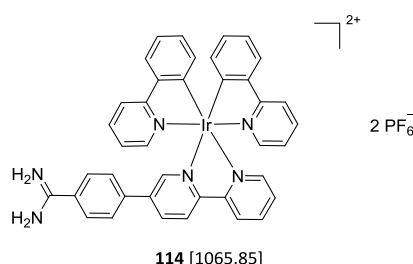
## Ruthenium(II)-Komplex **110**



Ligand **68** (20 mg, 64  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq) und Vorläuferkomplex **100/101** (32 mg, 64  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq) wurden in Ethanol (2.0 ml) vorgelegt und zwei Stunden in der Mikrowelle (300 W) auf 90°C erwärmt. 2-(2-Pyridyl)benzimidazol (**96**, 15 mg, 77  $\mu\text{mol}$ , 1.20 eq) wurde zugegeben und nochmals zwei Stunden in der Mikrowelle (300 W) auf 90°C erwärmt. Das Produkt wurde säulenchromatographisch (Acetonitril/Wasser/ges. Kaliumnitrat-Lösung 50:3:1  $\rightarrow$  50:6:2) gereinigt. Die Lösung wurde bei reduziertem Druck eingeeengt und der rote Komplex mit Ethanol herausgelöst. Die organische Phase wurde bei reduziertem Druck eingeeengt, der Rückstand in Wasser suspendiert und mit gesättigter Ammoniumhexafluorophosphat-Lösung (0.2 ml) versetzt. Der Rückstand wurde an der Zentrifuge (4000 U/min, 4°C, 5 min) abgetrennt und erneut mit Wasser gewaschen. Komplex **110** (15 mg, 12  $\mu\text{mol}$ , 18.8%) wurde in Form eines dunkelroten Feststoffs erhalten. Es handelt sich um ein Gemisch verschiedener Stereoisomere.

**DC**  $R_f = 0.41$  (Acetonitril/Wasser/ges. Kaliumnitrat-Lösung 50:6:2).  **$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz, DMSO)  $\delta = 9.34$  (d,  $J = 18.9$  Hz, 2H), 9.15–8.77 (m, 4H), 8.67–8.53 (m, 3H), 8.37–6.71 (m, 23H), 5.72 (dd,  $J = 12.3$  Hz,  $J = 7.9$  Hz, 1H). **HR-MS** ESI (+)  $m/z = 383.0920$  (383.0927 berechnet für  $\text{C}_{41}\text{H}_{32}\text{N}_{10}\text{Ru}$ ,  $[\text{M} - 3\text{PF}_6 - \text{H}]^+$ ).

## Iridium(III)-Komplex **114**



Ligand **66** (50 mg, 161  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq) und Di- $\mu$ -chloridotetrakis(2-phenylpyridinato)-diiridium(III) (103 mg, 97  $\mu\text{mol}$ , 0.60 eq) wurden in Methanol (1.0 ml) vorgelegt und mit Acetonitril (1.5 ml) versetzt. Es wurde vier Tage auf 75 °C erwärmt. Die Lösung färbte sich orange. Das Produkt wurde säulenchromatographisch (Acetonitril/Wasser/ges. Kaliumnitrat-Lösung 100:3:1  $\rightarrow$  50:3:1) gereinigt. Die Lösung wurde bei reduziertem Druck eingeeengt und der gelbe Komplex mit Ethanol herausgelöst. Die organische Phase wurde bei reduziertem Druck eingeeengt, der Rückstand in Wasser suspendiert und mit gesättigter Ammoniumhexafluorophosphat-Lösung (0.2 ml) versetzt. Der Rückstand wurde an der Zentrifuge (4000 U/min, 4 °C, 5 min) abgetrennt und erneut mit Wasser gewaschen. Komplex **114** (83 mg, 78  $\mu\text{mol}$ , 48.4%) wurde in Form eines gelben Feststoffs erhalten.

**DC**  $R_f = 0.24$  (Acetonitril/Wasser/ges. Kaliumnitrat-Lösung 50:3:1).  **$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz, DMSO)  $\delta = 9.32\text{--}8.83$  (m, 6H, HAr/NH<sub>2</sub>), 8.68 (dd,  $J = 8.6$  Hz,  $J = 2.1$  Hz, 1H, HAr), 8.37–8.21 (m, 3H, HAr), 8.09 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H, HAr), 8.02–7.82 (m, 8H, HAr), 7.78–7.70 (m, 1H, HAr), 7.64 (dd,  $J = 16.6$  Hz,  $J = 6.9$  Hz, 3H, HAr), 7.17 (dt,  $J = 14.4$  Hz,  $J = 6.6$  Hz, 2H, HAr), 7.05 (dd,  $J = 12.9$  Hz,  $J = 6.4$  Hz, 2H, HAr), 7.01–6.87 (m, 2H, HAr), 6.30 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H, HAr), 6.22 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H, HAr).  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (101 MHz, DMSO)  $\delta = 166.7$  (CAr), 164.5 (CAr), 155.1 (CAr), 154.9 (CAr), 150.5 (CAr), 150.0 (CAr), 150.0 (CAr), 149.5 (CAr), 149.0 (CAr), 147.4 (CAr), 143.9 (CAr), 143.8 (CAr), 139.8 (CAr), 139.2 (CAr), 138.9 (CAr), 138.8 (CAr), 137.8 (CAr), 137.7 (CAr), 131.2 (CAr), 131.1 (CAr), 130.2 (CAr), 129.2 (CAr), 128.9 (CAr), 127.0 (CAr), 125.4 (CAr), 125.1 (CAr), 125.0 (CAr), 124.1 (CAr), 124.0 (CAr), 122.4 (CAr), 122.4 (CAr), 120.1 (CAr), 120.0 (CAr). **FT-IR**  $\tilde{\nu} = 1688, 1609, 1476, 1383, 841, 759, 558$ . **HR-MS** ESI (+)  $m/z = 775.2173$  (775.2156 berechnet für C<sub>39</sub>H<sub>30</sub>IrN<sub>6</sub>, [M – 2PF<sub>6</sub> – H]<sup>+</sup>).

#### Iridium(III)-Komplex $\Lambda$ -114

Zu einer Suspension von  $\Lambda$ -(*S*)-**120** (19 mg, 26  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq) und Ligand **66** (100 mg, 322  $\mu\text{mol}$ , 12.4 eq) in Acetonitril (1.9 ml) wurde Trifluoressigsäure (10  $\mu\text{l}$ , 130  $\mu\text{mol}$ , 5.00 eq) gegeben und zwei Stunden bei 115 °C unter Lichtausschluss gerührt. Die Lösung färbte sich orange. Das Produkt wurde säulenchromatographisch (Acetonitril/Wasser/ges. Kaliumnitrat-Lösung 100:3:1) gereinigt. Die Lösung wurde bei reduziertem Druck eingeeengt und der gelbe Komplex in Wasser suspendiert und mit gesättigter Ammoniumhexafluorophosphat-Lösung (0.2 ml) versetzt. Es wurde mit Dichlormethan extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel bei reduziertem Druck entfernt. Komplex  $\Lambda$ -**114** (4.6 mg, 16%, e.r. 124:1) wurde in Form eines gelben Feststoffs erhalten.

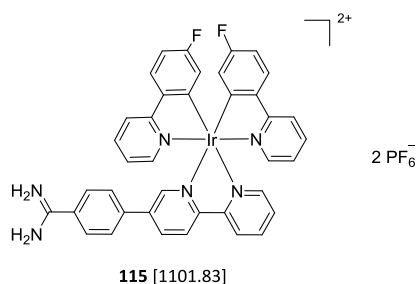
CD ( $\Delta\epsilon/\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ , DMSO): 248 nm (+55), 284 nm (−87), 319 nm (+76), 404 nm (−8).

#### Iridium(III)-Komplex $\Delta$ -114

Zu einer Suspension von  $\Delta$ -(*S*)-**120** (19 mg, 26  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq) und Ligand **66** (100 mg, 322  $\mu\text{mol}$ , 12.4 eq) in Acetonitril (1.9 ml) wurde Trifluoressigsäure (10  $\mu\text{l}$ , 130  $\mu\text{mol}$ , 5.00 eq) gegeben und zwei Stunden bei 115 °C unter Lichtausschluss gerührt. Die Lösung färbte sich orange. Das Produkt wurde säulenchromatographisch (Acetonitril/Wasser/ges. Kaliumnitrat-Lösung 100:3:1) gereinigt. Die Lösung wurde bei reduziertem Druck eingeeengt und der orangene Komplex in Wasser suspendiert und mit gesättigter Ammoniumhexafluorophosphat-Lösung (0.2 ml) versetzt. Es wurde mit Dichlormethan extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel bei reduziertem Druck entfernt. Komplex  $\Delta$ -**114** (12.2 mg, 43%, e.r. 11:1) wurde in Form eines gelben Feststoffs erhalten.

CD ( $\Delta\epsilon/\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ , DMSO): 248 nm (−39), 284 nm (+80), 319 nm (−54), 404 nm (+10).

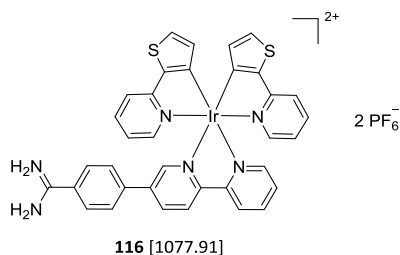
## Iridium(III)-Komplex **115**



Ligand **66** (10 mg, 32  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq) und Di- $\mu$ -chloridotetrakis(2-(4-fluorphenyl)-pyridinato)diiridium(III) (17 mg, 15  $\mu\text{mol}$ , 0.45 eq) wurden in Methanol (2.0 ml) vorgelegt und mit Acetonitril (4.0 ml) versetzt. Es wurde fünf Stunden auf 75 °C erwärmt. Die Lösung färbte sich orange. Das Produkt wurde säulenchromatographisch (Acetonitril/Wasser/ges. Kaliumnitrat-Lösung 100:3:1  $\rightarrow$  50:6:2) gereinigt. Die Lösung wurde bei reduziertem Druck eingeeengt und der orangene Komplex mit Ethanol herausgelöst. Die organische Phase wurde bei reduziertem Druck eingeeengt, der Rückstand in Wasser suspendiert und mit gesättigter Ammoniumhexafluorophosphat-Lösung (0.2 ml) versetzt. Das Produkt wurde an der Zentrifuge (4000 U/min, 4 °C, 5 min) abgetrennt und erneut mit Wasser gewaschen. Komplex **115** (16 mg, 20  $\mu\text{mol}$ , 66.6%) wurde in Form eines gelben Feststoffs erhalten.

**DC**  $R_f$  = 0.23 (Acetonitril/Wasser/ges. Kaliumnitrat-Lösung 50:3:1).  **$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz, DMSO)  $\delta$  = 9.36 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 9.12–8.87 (m, 4H, HAr/ $\text{NH}_2$ ), 8.70 (dd,  $J$  = 8.6 Hz,  $J$  = 1.9 Hz, 1H, HAr), 8.43–8.20 (m, 3H, HAr), 8.17–7.55 (m, 13H, HAr), 7.36–7.12 (m, 2H, HAr), 7.11–6.79 (m, 2H, HAr), 5.88 (dd,  $J$  = 9.3 Hz,  $J$  = 2.5 Hz, 1H, HAr), 5.77 (dd,  $J$  = 9.4 Hz,  $J$  = 2.5 Hz, 1H, HAr). **FT-IR**  $\tilde{\nu}$  = 3126, 1689, 1600, 1560, 1464, 1435, 1385, 1321, 1260, 1191, 842, 780, 754, 559. **HR-MS** ESI (+)  $m/z$  = 811.1988 (811.1967 berechnet für  $\text{C}_{39}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{IrN}_6$ ,  $[\text{M} - 2\text{PF}_6 - \text{H}]^+$ ).

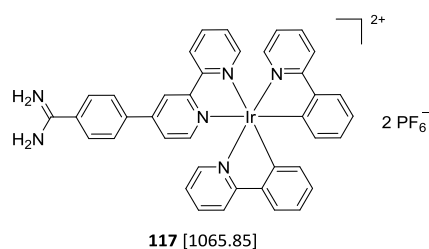
## Iridium(III)-Komplex **116**



Ligand **66** (10 mg, 32  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq) und Di- $\mu$ -chloridotetrakis(2-(thiophen-2-yl)pyridinato)-diiridium(III) (16 mg, 15  $\mu\text{mol}$ , 0.45 eq) wurden in Methanol (2.0 ml) vorgelegt und mit Acetonitril (4.0 ml) versetzt. Es wurde fünf Stunden auf 75 °C erwärmt. Die Lösung färbte sich orange. Das Produkt wurde säulenchromatographisch (Acetonitril/Wasser/ges. Kaliumnitrat-Lösung 100:3:1  $\rightarrow$  50:6:2) gereinigt. Die Lösung wurde bei reduziertem Druck eingeeengt und der orangene Komplex mit Ethanol herausgelöst. Die organische Phase wurde bei reduziertem Druck eingeeengt, der Rückstand in Wasser suspendiert und mit gesättigter Ammoniumhexafluorophosphat-Lösung (0.2 ml) versetzt. Das Produkt wurde an der Zentrifuge (4000 U/min, 4 °C, 5 min) abgetrennt und erneut mit Wasser gewaschen. Komplex **116** (10 mg, 13  $\mu\text{mol}$ , 43.3%) wurde in Form eines orangenen Feststoffs erhalten.

**DC**  $R_f = 0.24$  (Acetonitril/Wasser/ges. Kaliumnitrat-Lösung 50:3:1).  **$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz, DMSO)  $\delta = 9.37$  (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 9.03–8.88 (m, 4H, HAr/ $\text{NH}_2$ ), 8.69 (dd,  $J = 8.6$  Hz,  $J = 2.2$  Hz, 1H, HAr), 8.31 (dd,  $J = 11.8$  Hz,  $J = 4.0$  Hz, 1H, HAr), 8.00 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H, HAr), 7.92 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H, HAr), 7.88–7.65 (m, 11H, HAr), 7.56 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1H, HAr), 6.96 (ddd,  $J = 12.4$  Hz,  $J = 6.9$  Hz,  $J = 3.3$  Hz, 2H, HAr), 6.27 (d,  $J = 4.7$  Hz, 1H, HAr), 6.20 (d,  $J = 4.7$  Hz, 1H, HAr). **FT-IR**  $\tilde{\nu} = 3383, 1687, 1607, 1473, 1439, 1393, 840, 773, 558$ . **HR-MS** ESI (+)  $m/z = 787.1307$  (787.1284 berechnet für  $\text{C}_{35}\text{H}_{26}\text{IrN}_6\text{S}_2$ ,  $[\text{M} - 2\text{PF}_6 - \text{H}]^+$ ).

## Iridium(III)-Komplex **117**



Ligand **76** (80 mg, 257  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq) und Di- $\mu$ -chloridotetrakis(2-phenylpyridinato)-diiridium(III) (166 mg, 154  $\mu\text{mol}$ , 0.60 eq) wurden in Methanol (1.6 ml) vorgelegt und mit Acetonitril (2.4 ml) versetzt. Es wurde 90 Minuten auf 75 °C in der Mikrowelle erwärmt. Die Lösung färbte sich orange. Das Produkt wurde säulenchromatographisch (Acetonitril/Wasser/ges. Kaliumnitrat-Lösung 100:3:1  $\rightarrow$  50:3:1) gereinigt. Die Lösung wurde bei reduziertem Druck eingengt und der orangene Komplex mit Ethanol herausgelöst. Die organische Phase wurde bei reduziertem Druck eingengt, der Rückstand in Wasser suspendiert und mit gesättigter Ammoniumhexafluorophosphat-Lösung (0.2 ml) versetzt. Der Rückstand wurde an der Zentrifuge (4000 U/min, 4 °C, 5 min) abgetrennt und erneut mit Wasser gewaschen. Komplex **117** (155 mg, 145  $\mu\text{mol}$ , 56.4%) wurde in Form eines gelben Feststoffs erhalten.

**DC**  $R_f = 0.25$  (Acetonitril/Wasser/ges. Kaliumnitrat-Lösung 50:3:1).  **$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta = 8.79$  (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H, HAr), 8.73 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H, HAr), 8.19–8.12 (m, 1H, HAr), 8.05 (dd,  $J = 12.4$  Hz,  $J = 7.1$  Hz, 6H, HAr), 7.95 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H, HAr), 7.91–7.78 (m, 4H, HAr), 7.75 (d,  $J = 5.8$  Hz, 1H, HAr), 7.66 (d,  $J = 5.8$  Hz, 2H, HAr), 7.59–7.47 (m, 1H, HAr), 7.04 (ddd,  $J = 5.8$  Hz,  $J = 5.4$  Hz,  $J = 3.8$  Hz, 4H, HAr), 6.93 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H, HAr), 6.30 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H, HAr).  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta = 168.4$  (CAr), 168.4 (CAr), 167.3 (CAr), 157.6 (CAr), 156.5 (CAr), 151.8 (CAr), 151.7 (CAr), 151.3 (CAr), 151.1 (CAr), 150.2 (CAr), 150.0 (CAr), 149.9 (CAr), 145.0 (CAr), 142.5 (CAr), 140.3 (CAr), 139.6 (CAr), 132.5 (CAr), 132.4 (CAr), 131.4 (CAr), 130.1 (CAr), 130.0 (CAr), 129.6 (CAr), 129.3 (CAr), 127.2 (CAr), 125.9 (CAr), 125.9 (CAr), 124.5 (CAr), 124.5 (CAr), 123.7 (CAr), 123.6 (CAr), 120.9 (CAr). **FT-IR**  $\tilde{\nu} = 1685, 1605, 1582, 1473, 1418, 1310, 1261, 1094, 1063, 1027, 828, 754, 732, 551$ . **HR-MS** ESI (+)  $m/z = 775.2170$  (775.2156 berechnet für  $\text{C}_{39}\text{H}_{30}\text{IrN}_6$ ,  $[\text{M} - 2\text{PF}_6 - \text{H}]^+$ ).



### Iridium(III)-Komplex $\Lambda$ -**117**

Zu einer Suspension von  $\Lambda$ -(S)-**120** (18 mg, 25  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq) und Ligand **76** (100 mg, 322  $\mu\text{mol}$ , 12.9 eq) in Acetonitril (1.9 ml) wurde Trifluoressigsäure (10  $\mu\text{l}$ , 130  $\mu\text{mol}$ , 5.20 eq) gegeben und zwei Stunden bei 115 °C gerührt (kein Licht). Die Lösung färbte sich orange. Das Produkt wurde säulenchromatographisch (Acetonitril/Wasser/ges. Kaliumnitrat-Lösung 100:3:1) gereinigt. Die Lösung wurde bei reduziertem Druck eingeeengt und der orangene Komplex in Wasser suspendiert und mit gesättigter Ammoniumhexafluorophosphat-Lösung (0.2 ml) versetzt. Es wurde mit Dichlormethan extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel bei reduziertem Druck entfernt. Komplex  $\Lambda$ -**117** (11.3 mg, 11  $\mu\text{mol}$ , 42.3%, e.r. 142:1) wurde in Form eines orangenen Feststoffs erhalten.

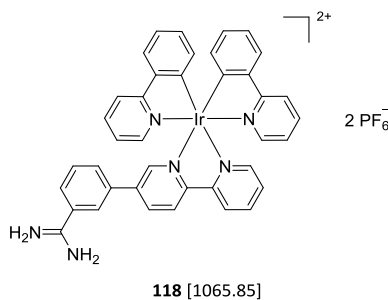
**CD** ( $\Delta\epsilon/\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ , DMSO): 282 nm (−34), 321 nm (+27), 402 nm (−4).

### Iridium(III)-Komplex $\Delta$ -**117**

Zu einer Suspension von  $\Delta$ -(S)-**120** (16 mg, 22  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq) und Ligand **76** (100 mg, 322  $\mu\text{mol}$ , 14.6 eq) in Acetonitril (1.6 ml) wurde Trifluoressigsäure (9.0  $\mu\text{l}$ , 117  $\mu\text{mol}$ , 5.31 eq) gegeben und zwei Stunden bei 115 °C gerührt (kein Licht). Die Lösung färbte sich orange. Das Produkt wurde säulenchromatographisch (Acetonitril/Wasser/ges. Kaliumnitrat-Lösung 100:3:1) gereinigt. Die Lösung wurde bei reduziertem Druck eingeeengt und der orangene Komplex in Wasser suspendiert und mit gesättigter Ammoniumhexafluorophosphat-Lösung (0.2 ml) versetzt. Es wurde mit Dichlormethan extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel bei reduziertem Druck entfernt. Komplex  $\Delta$ -**117** (7.0 mg, 7  $\mu\text{mol}$ , 29.5%, e.r. 8:1) wurde in Form eines orangenen Feststoffs erhalten.

**CD** ( $\Delta\epsilon/\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ , DMSO): 280 nm (+62), 318 nm (−32), 403 nm (+9).

## Iridium(III)-Komplex **118**



Ligand **68** (100 mg, 322  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq) und Di- $\mu$ -chloridotetrakis(2-phenylpyridinato)-diiridium(III) (207 mg, 193  $\mu\text{mol}$ , 0.60 eq) wurden in Ethanol (2.0 ml) vorgelegt und mit Acetonitril (3.0 ml) versetzt. Es wurde 18 Stunden auf 80 °C erwärmt. Die Lösung färbte sich orange. Das Produkt wurde säulenchromatographisch (Acetonitril/Wasser/ges. Kaliumnitrat-Lösung 50:3:1) gereinigt. Die Lösung wurde bei reduziertem Druck eingeeengt, mit Wasser (5 ml) versetzt, gesättigte Ammoniumhexafluorophosphat-Lösung (0.4 ml) zugegeben und mit Dichlormethan (5 ml) extrahiert. Die rote Lösung wurde über Natriumsulfat getrocknet. Komplex **118** wurde in Form eines orangenen Feststoff (114 mg, 107  $\mu\text{mol}$ , 33.2 %) erhalten.

**DC**  $R_f = 0.21$  (Acetonitril/Wasser/ges. Kaliumnitrat-Lösung 50:3:1).  **$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz, DMSO)  $\delta = 9.35$  (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 9.11–8.94 (m, 3H,  $\text{HAr}/\text{NH}_2$ ), 8.68 (dd,  $J = 8.5$  Hz,  $J = 2.0$  Hz, 1H,  $\text{HAr}$ ), 8.37–7.51 (m, 17H,  $\text{HAr}$ ), 7.16 (dd,  $J = 13.2$  Hz,  $J = 7.1$  Hz, 2H,  $\text{HAr}$ ), 7.05 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H,  $\text{HAr}$ ), 6.94 (dt,  $J = 11.3$  Hz,  $J = 7.6$  Hz, 2H,  $\text{HAr}$ ), 6.27 (dd,  $J = 23.6$  Hz,  $J = 7.4$  Hz, 2H,  $\text{HAr}$ ).  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (101 MHz, DMSO)  $\delta = 166.7$  (CAr), 166.7 (CAr), 165.0 (CAr), 154.92 (CAr), 154.87 (CAr), 150.4 (CAr), 150.04 (CAr), 149.97 (CAr), 149.4 (CAr), 149.0 (CAr), 147.3 (CAr), 143.9 (CAr), 143.8 (CAr), 139.7 (CAr), 138.9 (CAr), 138.8 (CAr), 138.0 (CAr), 137.4 (CAr), 134.9 (CAr), 131.2 (CAr), 131.2 (CAr), 131.1 (CAr), 130.3 (CAr), 130.2 (CAr), 130.1 (CAr), 129.5 (CAr), 129.1 (CAr), 128.8 (CAr), 127.1 (CAr), 125.3 (CAr), 125.1 (CAr), 124.1 (CAr), 123.9 (CAr), 122.3 (CAr), 120.2 (CAr), 120.0 (CAr). **FT-IR**  $\tilde{\nu} = 1606, 1475, 1435, 839, 792, 757, 737, 557$ . **HR-MS** ESI (+)  $m/z = 775.2164$  (775.2157 berechnet für  $\text{C}_{39}\text{H}_{30}\text{IrN}_6$ ,  $[\text{M} - 2\text{PF}_6 - \text{H}]^+$ ).

### Iridium(III)-Komplex $\Lambda$ -118

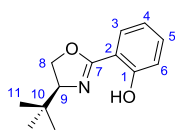
Zu einer Suspension von  $\Lambda$ -(S)-**120** (19 mg, 26  $\mu$ mol, 1.00 eq) und Ligand **68** (41 mg, 132  $\mu$ mol, 5.00 eq) in Acetonitril (1.9 ml) wurde Trifluoressigsäure (10  $\mu$ l, 130  $\mu$ mol, 5.00 eq) gegeben und zwei Stunden bei 115 °C gerührt (kein Licht). Die Lösung färbte sich orange. Das Produkt wurde säulenchromatographisch (Acetonitril/Wasser/ges. Kaliumnitrat-Lösung 100:3:1) gereinigt. Die Lösung wurde bei reduziertem Druck eingeeengt, der gelbe Komplex in Wasser suspendiert und mit gesättigter Ammoniumhexafluorophosphat-Lösung (0.2 ml) versetzt. Es wurde mit Dichlormethan extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel bei reduziertem Druck entfernt. Komplex  $\Lambda$ -**118** (8.0 mg, 7.5  $\mu$ mol, 28.4%, e.r. 990:1) wurde in Form eines gelben Feststoffs erhalten.

### Iridium(III)-Komplex $\Delta$ -118

Zu einer Suspension von  $\Delta$ -(S)-**120** (19 mg, 26  $\mu$ mol, 1.00 eq) und Ligand **68** (41 mg, 132  $\mu$ mol, 5.00 eq) in Acetonitril (1.9 ml) wurde Trifluoressigsäure (10  $\mu$ l, 130  $\mu$ mol, 5.00 eq) gegeben und zwei Stunden bei 115 °C gerührt (kein Licht). Die Lösung färbte sich orange. Das Produkt wurde säulenchromatographisch (Acetonitril/Wasser/ges. Kaliumnitrat-Lösung 100:3:1) gereinigt. Die Lösung wurde bei reduziertem Druck eingeeengt, der gelbe Komplex in Wasser suspendiert und mit gesättigter Ammoniumhexafluorophosphat-Lösung (0.2 ml) versetzt. Es wurde mit Dichlormethan extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel bei reduziertem Druck entfernt. Komplex  $\Delta$ -**118** (24 mg, 23  $\mu$ mol, 85.2%, e.r. 90:10) wurde in Form eines gelben Feststoffs erhalten.

Anmerkung: Bei den Komplexen  $\Lambda$ -**118** und  $\Delta$ -**118** wurden in diesem Fall keine CD-Spektren gemessen. Das Enantiomeren-Verhältnis wurde durch die Trennung an der chiralen HPLC bestimmt (wie auch bei den anderen Komplexen) und die Stereokonfiguration war durch den Vorläuferkomplex  $\Lambda$ -(S)-**120** bzw.  $\Delta$ -(S)-**120** vorgegeben.

(*S*)-2-(4-(*tert*-Butyl)-4,5-dihydrooxazol-2-yl)phenol (**S-119**)

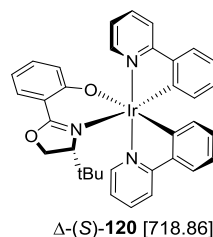
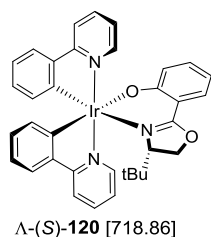


**S-119** [219.28]

2-Hydroxybenzonitril (677 mg, 5.69 mmol, 1.00 eq), (*S*)-2-Amin-3,3-dimethylbutan-1-ol (1.00 g, 8.53 mmol, 1.50 eq) und Zinkchlorid (40 mg, 294  $\mu$ mol, 0.05 eq) wurden in Chlorbenzol (6.5 ml) vorgelegt und 24 Stunden auf 145 °C erwärmt. Anschließend wurde das Lösungsmittel bei reduziertem Druck entfernt, der Rückstand in Dichlormethan gelöst, mit Wasser gewaschen und säulenchromatographisch (Hexan/Ethylacetat 9:1) gereinigt. (*S*)-2-(4-(*tert*-Butyl)-4,5-dihydrooxazol-2-yl)phenol (**S-119**, 1.04 g, 4.76 mmol, 83.6%) wurde in Form eines farblosen Öls erhalten, das langsam weiß auskristallisierte.

**DC**  $R_f$  = 0.68 (Hexan/Ethylacetat 4:1).  **$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 12.40 (s, 1H, H1), 7.63 (dd,  $^3J_{\text{H3,H4}}$  = 7.8 Hz,  $^4J_{\text{H3,H5}}$  = 1.6 Hz, 1H, H3), 7.42–7.31 (m, 1H, H5), 7.02 (d,  $^3J_{\text{H6,H5}}$  = 7.6 Hz, 1H, H6), 6.92–6.80 (m, 1H, H4), 4.43–4.29 (m, 1H, H8), 4.28–4.17 (m, 1H, H8), 4.16–4.04 (m, 1H, H9), 0.99–0.88 (m, 9H, H11).  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 165.3 (C7), 160.2 (C1), 133.5 (C5), 128.1 (C3), 118.7 (C4), 116.9 (C6), 110.7 (C2), 75.0 (C9), 68.2 (C8), 33.9 (C10), 25.9 ( $3 \times \text{C11}$ ). **FT-IR**  $\tilde{\nu}$  = 2955, 2903, 2869, 1636, 1489, 1423, 1362, 1305, 1259, 1231, 1152, 1127, 1071, 1028, 956, 911, 818, 760, 727, 668, 544, 517. **HR-MS** ESI (+)  $m/z$  = 220.1332 (220.1332 berechnet für  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NO}_2$ ,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ).

## Iridium(III)-Komplexe $\Lambda$ -(S)-**120** und $\Delta$ -(S)-**120**



Di- $\mu$ -chloridotetrakis(2-phenylpyridinato)diiridium(III) (98 mg, 91  $\mu$ mol, 1.00 eq) wurde in Dichlormethan (5.0 ml) vorgelegt. *Tert*-Salicyloxazoline (20.0 mg, 91  $\mu$ mol, 1.00 eq), Triethylamin (37.9  $\mu$ l, 274  $\mu$ mol, 3.00 eq) und Silbertrifluoromethansulfonat (59 mg, 228  $\mu$ mol, 2.51 eq) wurden zugegeben. Die gelbe Lösung färbte sich braun. Nach zwei Stunden wurde das Reaktionsgemisch über eine kurze Kieselgel-Säule (Ethylacetat/Hexan 2:1) gefiltert. Es wurde ein gelber Feststoff erhalten, der anschließend auf Kieselgel aufgezogen und säulenchromatographisch (Ethylacetat/Hexan 1:2) gereinigt wurde. Die Komplexe  $\Lambda$ -(S)-**120** (19 mg, 26  $\mu$ mol, 29.0%) und  $\Delta$ -(S)-**120** (27 mg, 38  $\mu$ mol, 41.2%) wurden in Form von gelben Feststoffen erhalten.

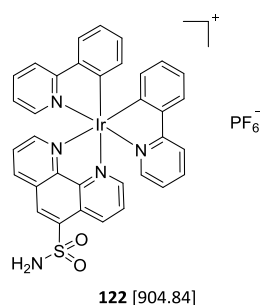
### $\Lambda$ -(S)-**120**

**DC**  $R_f$  = 0.51 (Ethylacetat/Hexan 2:3).  **$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 9.08–8.98 (m, 1H), 8.56 (d,  $J$  = 5.9 Hz, 1H), 8.00 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 7.93–7.77 (m, 2H), 7.74–7.66 (m, 1H), 7.58–7.42 (m, 3H), 7.35–7.19 (m, 2H), 6.89 (ddd,  $J$  = 8.6 Hz,  $J$  = 6.8 Hz,  $J$  = 1.9 Hz, 1H), 6.72–6.58 (m, 2H), 6.58–6.43 (m, 2H), 6.39–6.22 (m, 2H), 6.07 (ddd,  $J$  = 8.0 Hz,  $J$  = 6.8 Hz,  $J$  = 1.2 Hz, 1H), 5.81–5.70 (m, 1H), 4.65 (dd,  $J$  = 9.7 Hz,  $J$  = 2.1 Hz, 1H), 4.51 (dd,  $J$  = 9.7 Hz,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 3.67 (dd,  $J$  = 8.0 Hz,  $J$  = 2.1 Hz, 1H), 0.18 (s, 9H,  $\text{CH}_3$ ). **HR-MS** APCI (+)  $m/z$  = 720.2194 (720.2198 berechnet für  $\text{C}_{35}\text{H}_{33}\text{IrN}_3\text{O}_2$ ,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ).

### $\Delta$ -(S)-**120**

**DC**  $R_f$  = 0.43 (Ethylacetat/Hexan 2:3).  **$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 8.74 (d,  $J$  = 5.7 Hz, 1H), 8.62 (d,  $J$  = 5.7 Hz, 1H), 7.99 (dd,  $J$  = 11.7 Hz,  $J$  = 8.2 Hz, 2H), 7.89–7.68 (m, 2H), 7.58 (t,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 7.34–7.19 (m, 2H), 7.05 (dd,  $J$  = 9.5 Hz, 3.6 Hz, 1H), 6.88 (ddd,  $J$  = 8.7 Hz,  $J$  = 6.8 Hz,  $J$  = 1.9 Hz, 1H), 6.65 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 6.45 (td,  $J$  = 8.6 Hz,  $J$  = 4.4 Hz, 2H), 6.28–6.12 (m, 3H), 6.02 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 4.37 (dd,  $J$  = 9.2 Hz,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 3.15 (t,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 2.89 (dd,  $J$  = 8.5 Hz,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 0.54 (s, 9H,  $\text{CH}_3$ ). **HR-MS** APCI (+)  $m/z$  = 720.2195 (720.2198 berechnet für  $\text{C}_{35}\text{H}_{33}\text{IrN}_3\text{O}_2$ ,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ).

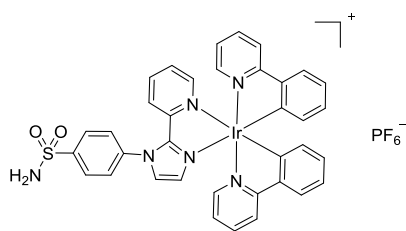
## Iridium(III)-Komplex **122**



1,10-Phenanthrolin-5-sulfonamid (**130**, 30 mg, 116  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq) wurde in einem Gemisch aus Methanol (3.0 ml) und Acetonitril (3.0 ml) vorgelegt und mit Di- $\mu$ -chloridotetrakis(2-phenylpyridinato)diiridium(III) (74 mg, 69  $\mu\text{mol}$ , 0.59 eq) versetzt. Es wurde 18 Stunden auf 75 °C erwärmt und anschließend säulenchromatographisch (Acetonitril/Wasser/ges. Kaliumnitrat-Lösung 100:3:1) gereinigt. Die Lösung wurde bei reduziertem Druck eingeeengt und der Rückstand in Wasser gelöst. Die Lösung wurde mit Ammoniumhexafluorophosphat (0.2 ml) versetzt und mit Dichlormethan extrahiert. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel bei reduziertem Druck entfernt. Komplex **122** (94 mg, 104  $\mu\text{mol}$ , 89.8%) wurde in Form eines orangenen Feststoffs erhalten.

**DC**  $R_f$  = 0.36 (Acetonitril/Wasser/ges. Kaliumnitrat-Lösung 50:3:1).  **$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz, DMSO)  $\delta$  = 9.31 (dd,  $J$  = 8.6 Hz,  $J$  = 1.0 Hz, 1H, HAr), 9.15 (dd,  $J$  = 8.3 Hz,  $J$  = 1.2 Hz, 1H, HAr), 9.06 (s, 1H), 8.36–8.08 (m, 7H, HAr), 8.03–7.81 (m, 4H, HAr), 7.57 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H, HAr), 7.49 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H, HAr), 7.18–6.85 (m, 6H, HAr), 6.28 (dd,  $J$  = 6.8 Hz,  $J$  = 4.0 Hz, 2H, HAr), 5.75 (s, 1H).  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (75 MHz, DMSO)  $\delta$  = 166.7 (CAr), 166.4 (CAr), 152.4 (CAr), 152.2 (CAr), 151.3 (CAr), 149.7 (CAr), 149.5 (CAr), 149.3 (CAr), 147.4 (CAr), 146.9 (CAr), 146.4 (CAr), 144.0 (CAr), 142.7 (CAr), 140.6 (CAr), 140.2 (CAr), 139.6 (CAr), 138.8 (CAr), 136.2 (CAr), 131.2 (CAr), 130.7 (CAr), 130.3 (CAr), 130.1 (CAr), 129.1 (CAr), 128.1 (CAr), 127.5 (CAr), 126.2 (CAr), 125.4 (CAr), 125.2 (CAr), 125.1 (CAr), 124.6 (CAr), 123.9 (CAr), 122.5 (CAr), 121.8 (CAr), 120.0 (CAr). **FT-IR**  $\tilde{\nu}$  = 1606, 1581, 1477, 1420, 1344, 1161, 838, 757, 731, 639, 556, 507. **HR-MS** ESI (+)  $m/z$  = 760.1359 (760.1353 berechnet für  $\text{C}_{34}\text{H}_{25}\text{IrN}_5\text{O}_2\text{S}$ ,  $[\text{M} - \text{PF}_6]^+$ ).

## Iridium(III)-Komplex **123**

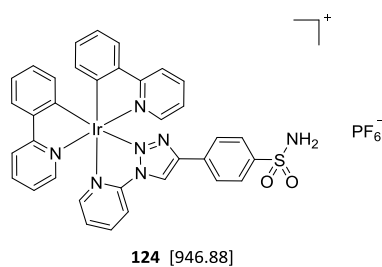


**123** [945.89]

Ligand **136** (60 mg, 200  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq) wurde in einem Gemisch aus Methanol (2.5 ml) und Acetonitril (2.5 ml) vorgelegt. Di- $\mu$ -chloridotetrakis(2-phenylpyridinato)diiridium(III) (127 mg, 119  $\mu\text{mol}$ , 0.59 eq) wurde zugegeben und 90 Minuten auf 75 °C in der Mikrowelle (100 W) erwärmt. Das Produkt wurde säulenchromatographisch (Acetonitril/Wasser/ges. Kaliumnitrat-Lösung 100:3:1) gereinigt. Die Lösung wurde bei reduziertem Druck eingeeengt und der Rückstand in Wasser gelöst. Die Lösung wurde mit gesättigter Ammoniumhexafluorophosphat-Lösung (0.3 ml) versetzt und mit Dichlormethan ( $2 \times 5$  ml) extrahiert. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel bei reduziertem Druck entfernt. Komplex **123** (142 mg, 150  $\mu\text{mol}$ , 75.2%) wurde in Form eines gelben Feststoffs erhalten.

**DC**  $R_f = 0.38$  (Acetonitril/Wasser/ges. Kaliumnitrat-Lösung 50:3:1).  **$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta = 8.16$  (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H, HAr), 8.06 (dd,  $J = 8.2$  Hz,  $J = 4.7$  Hz, 2H, HAr), 7.97–7.69 (m, 10H, HAr), 7.46 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H, HAr), 7.34–7.26 (m, 1H, HAr), 7.21–7.06 (m, 3H, HAr), 7.01 (td,  $J = 7.7$  Hz,  $J = 1.0$  Hz, 2H, HAr), 6.94–6.82 (m, 2H, HAr), 6.69 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H, HAr), 6.39–6.27 (m, 2H, HAr), 5.96 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ).  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta = 168.6$  (CAr), 168.4 (CAr), 152.4 (CAr), 150.7 (CAr), 150.6 (CAr), 148.4 (CAr), 148.1 (CAr), 147.7 (CAr), 146.5 (CAr), 145.4 (CAr), 145.2 (CAr), 139.9 (CAr), 139.3 (CAr), 139.2 (CAr), 132.7 (CAr), 132.6 (CAr), 132.1 (CAr), 131.2 (CAr), 130.7 (CAr), 130.5 (CAr), 129.3 (CAr), 128.9 (CAr), 128.6 (CAr), 128.2 (CAr), 125.8 (CAr), 125.4 (CAr), 125.1 (CAr), 124.43 (CAr), 124.38 (CAr), 123.9 (CAr), 123.5 (CAr), 123.3 (CAr), 123.1 (CAr), 120.6 (CAr), 120.4 (CAr). **FT-IR**  $\tilde{\nu} = 1603, 1474, 1342, 1253, 1162, 1028, 836, 786, 755, 735, 704, 632, 620, 585, 552$ . **HR-MS** ESI (+)  $m/z = 801.1620$  (801.1618 berechnet für  $\text{C}_{36}\text{H}_{28}\text{IrN}_6\text{O}_2\text{S}$ ,  $[\text{M} - \text{PF}_6]^+$ ).

## Iridium(III)-Komplex **124**

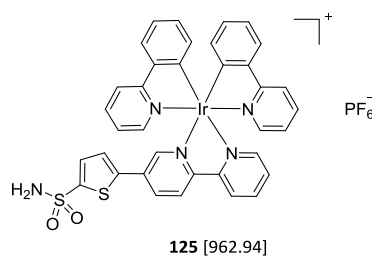


Ligand **139** (100 mg, 332  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq) wurde in einem Gemisch aus Ethanol (2.0 ml) und Acetonitril (3.0 ml) vorgelegt und mit Di- $\mu$ -chloridotetrakis(2-phenylpyridinato)diiridium(III) (213 mg, 199  $\mu\text{mol}$ , 0.60 eq) versetzt. Es wurde 24 Stunden auf 75 °C erwärmt. Das Produkt wurde säulenchromatographisch (Acetonitril/Wasser/ges. Kaliumnitrat-Lösung 100:3:1) gereinigt. Die Lösung wurde bei reduziertem Druck eingeeengt und der Rückstand in Wasser gelöst. Die Lösung wurde mit gesättigter Ammoniumhexafluorophosphat-Lösung (0.2 ml) versetzt und mit Dichlormethan extrahiert. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel bei reduziertem Druck entfernt. Komplex **124** (173 mg, 183  $\mu\text{mol}$ , 55.1 %) wurde in Form eines gelben Feststoffs erhalten.

**DC**  $R_f = 0.36$  (Acetonitril/Wasser/ges. Kaliumnitrat-Lösung 50:3:1).  **$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz, DMSO)  $\delta = 10.20$  (s, 1H), 8.42 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H, HAr), 8.29 (dd,  $J = 14.6$  Hz,  $J = 7.8$  Hz, 3H, HAr), 8.14–7.82 (m, 9H, HAr), 7.73 (dd,  $J = 17.8$  Hz,  $J = 5.3$  Hz, 2H, HAr), 7.63 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H, HAr), 7.27–7.11 (m, 2H, HAr), 7.03 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H, HAr), 6.94 (dd,  $J = 16.4$  Hz,  $J = 8.0$  Hz, 2H, HAr), 6.83 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H, HAr), 6.18 (dd,  $J = 13.3$  Hz,  $J = 7.5$  Hz, 2H, HAr).  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (75 MHz, DMSO)  $\delta = 167.2$  (CAr), 166.5 (CAr), 150.0 (CAr), 149.7 (CAr), 149.2 (CAr), 149.0 (CAr), 148.6 (CAr), 146.2 (CAr), 145.2 (CAr), 144.0 (CAr), 144.0 (CAr), 140.3 (CAr), 138.9 (CAr), 138.8 (CAr), 137.8 (CAr), 131.5 (CAr), 130.8 (CAr), 130.2 (CAr), 129.5 (CAr), 127.6 (CAr), 127.4 (CAr), 125.6 (CAr), 125.0 (CAr), 124.6 (CAr), 123.9 (CAr), 123.8 (CAr), 122.9 (CAr), 122.5 (CAr), 121.9 (CAr), 121.4 (CAr), 119.9 (CAr), 54.9 (CAr). **FT-IR**  $\tilde{\nu} = 2922, 1604, 1582, 1476, 1417, 1341, 1265, 1163, 1097, 1062, 1030, 831, 755, 731, 614, 552, 491$ . **HR-MS** ESI (+)  $m/z = 802.1566$  (802.1571 berechnet für  $\text{C}_{35}\text{H}_{27}\text{IrN}_7\text{O}_2\text{S}$ ,  $[\text{M} - \text{PF}_6]^+$ ).



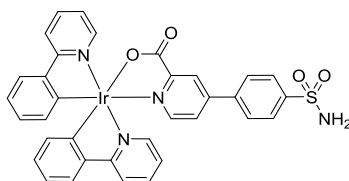
## Iridium(III)-Komplex **125**



Ligand **143** (60 mg, 189  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq) wurde in einem Gemisch aus Methanol (2.5 ml) und Acetonitril (2.5 ml) vorgelegt und mit Di- $\mu$ -chloridotetrakis(2-phenylpyridinato)diiridium(III) (122 mg, 114  $\mu\text{mol}$ , 0.60 eq) versetzt. Es wurde 18 Stunden auf 75 °C erwärmt. Das Produkt wurde säulenchromatographisch (Acetonitril/Wasser/ges. Kaliumnitrat-Lösung 100:3:1) gereinigt. Die Lösung wurde bei reduziertem Druck eingeeengt und der Rückstand in Wasser gelöst. Die Lösung wurde mit gesättigter Ammoniumhexafluorophosphat-Lösung (0.3 ml) versetzt und mit Dichlormethan extrahiert. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel bei reduziertem Druck entfernt. Komplex **125** (138 mg, 143  $\mu\text{mol}$ , 75.8%) wurde in Form eines roten Feststoffs erhalten.

**DC**  $R_f$  = 0.38 (Acetonitril/Wasser/ges. Kaliumnitrat-Lösung 50:3:1).  **$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta$  = 8.52 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H, HAr), 8.32 (dd,  $J$  = 8.6 Hz,  $J$  = 2.2 Hz, 1H, HAr), 8.19–7.96 (m, 5H, HAr), 7.91–7.78 (m, 4H, HAr), 7.77–7.70 (m, 1H, HAr), 7.69–7.61 (m, 1H, HAr), 7.57–7.47 (m, 2H, HAr), 7.21 (d,  $J$  = 4.0 Hz, 1H, HAr), 7.05 (qdd,  $J$  = 5.7 Hz,  $J$  = 5.2 Hz,  $J$  = 1.4 Hz, 4H, HAr), 6.94 (dtd,  $J$  = 13.4 Hz,  $J$  = 7.4 Hz,  $J$  = 1.3 Hz, 2H, HAr), 6.33 (ddd,  $J$  = 13.6 Hz,  $J$  = 7.5 Hz,  $J$  = 0.9 Hz, 2H, HAr), 6.03 (s, 2H).  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta$  = 168.3 (CAr), 156.2 (CAr), 156.1 (CAr), 151.7 (CAr), 151.1 (CAr), 150.8 (CAr), 150.5 (CAr), 150.2 (CAr), 148.1 (CAr), 147.3 (CAr), 145.2 (CAr), 145.0 (CAr), 143.2 (CAr), 140.3 (CAr), 139.9 (CAr), 139.6 (CAr), 139.5 (CAr), 136.7 (CAr), 134.0 (CAr), 132.8 (CAr), 132.6 (CAr), 132.5 (CAr), 131.4 (CAr), 131.3 (CAr), 129.5 (CAr), 127.6 (CAr), 125.9 (CAr), 125.9 (CAr), 125.8 (CAr), 124.6 (CAr), 124.4 (CAr), 123.7 (CAr), 123.6 (CAr), 121.0 (CAr), 120.8 (CAr). **FT-IR**  $\tilde{\nu}$  = 2923, 2855, 2018, 1603, 1473, 1422, 1343, 1158, 1024, 836, 756, 735, 661, 596, 554, 512, 419. **HR-MS** ESI (+)  $m/z$  = 818.1228 (818.1229 berechnet für  $\text{C}_{36}\text{H}_{27}\text{IrN}_5\text{O}_2\text{S}_2$ ,  $[\text{M} - \text{PF}_6]^+$ ).

## Iridium(III)-Komplex **126**

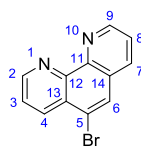


**126** [777.88]

Ligand **150** (50 mg, 180  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq) wurde in 2-Ethoxyethanol (2.2 ml) vorgelegt und mit Di- $\mu$ -chloridotetrakis(2-phenylpyridinato)diiridium(III) (74 mg, 69  $\mu\text{mol}$ , 0.38 eq) versetzt. Es wurde 24 Stunden auf 140 °C erwärmt. Die Lösung wurde bei reduziertem Druck eingeeengt und der Rückstand in Wasser suspendiert. Es wurde an der Zentrifuge (4000 U/min, 4 °C, 5 min) abgetrennt und mit Methanol und Dichlormethan gewaschen. Komplex **126** (40 mg, 51  $\mu\text{mol}$ , 37.0%) wurde in Form eines intensiv gelben Feststoffs erhalten.

**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz, DMSO)  $\delta$  = 8.55 (d,  $^3J$  = 5.1 Hz, 1H, HAr), 8.41 (s, 1H, HAr), 8.20 (t,  $^2J$  = 8.9 Hz, 2H, HAr), 8.08–7.64 (m, 11H, HAr/ $\text{NH}_2$ ), 7.54–7.34 (m, 3H), 7.22 (s, 1H, HAr), 6.98–6.65 (m, 4H, HAr), 6.27 (d,  $^3J$  = 7.2 Hz, 1H, HAr), 6.07 (d,  $^3J$  = 7.5 Hz, 1H, HAr).  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (75 MHz, DMSO)  $\delta$  = 171.6 (CAr), 167.8 (CAr), 166.9 (CAr), 151.8 (CAr), 149.9 (CAr), 148.5 (CAr), 147.8 (CAr), 147.5 (CAr), 147.0 (CAr), 145.3 (CAr), 144.6 (CAr), 144.1 (CAr), 138.8 (CAr), 138.2 (CAr), 132.0 (CAr), 131.8 (CAr), 129.7 (CAr), 129.0 (CAr), 127.9 (CAr), 126.6 (CAr), 124.8 (CAr), 124.2 (CAr), 123.3 (CAr), 123.0 (CAr), 121.3 (CAr), 121.0 (CAr), 119.3 (CAr). **FT-IR**  $\tilde{\nu}$  = 3245, 3041, 1636, 1502, 1475, 1420, 1393, 1329, 1266, 1228, 1162, 1095, 1059, 1028, 801, 760, 730, 686, 597, 539, 447. **HR-MS** ESI (+)  $m/z$  = 801.1114 (801.1118 berechnet für  $\text{C}_{34}\text{H}_{25}\text{IrN}_4\text{NaO}_4\text{S}$ ,  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ ).

### 5-Brom-1,10-phenanthrolin (**128**)

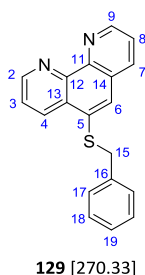


**128** [259.10]

1,10-Phenanthrolin (**127**, 1.80 g, 9.88 mmol, 1.00 eq) wurde in Oleum (20%, 6.00 ml) vorgelegt und Brom (0.30 ml, 5.86 mmol, 0.60 eq) bei 0 °C zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 23 Stunden bei 135 °C in einem druckfesten Schraubdeckelgefäß gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch auf Eis gegossen, Wasser zugegeben und mit Natronlauge (6 M) neutralisiert. Es wurde mit Dichlormethan extrahiert und säulenchromatographisch (Dichlormethan/Methanol 95:5) gereinigt. 5-Brom-1,10-phenanthrolin (**128**, 2.23 g, 8.61 mmol, 87.1 %) wurde in Form eines weißen Feststoffs erhalten.

**DC**  $R_f$  = 0.46 (Dichlormethan/Methanol 95:5). **<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 9.21 (td,  $^3J$  = 4.3 Hz,  $^4J$  = 1.6 Hz, 2H, H2/H9), 8.68 (dd,  $^3J$  = 8.4 Hz,  $^4J$  = 1.2 Hz, 1H, H4 oder H7), 8.19 (dd,  $^3J$  = 8.1 Hz,  $^4J$  = 1.4 Hz, 1H, H7 oder H4), 8.15 (s, 1H, H6), 7.75 (dd,  $^3J$  = 8.4 Hz,  $^3J$  = 4.3 Hz, 1H, H3 oder H8), 7.65 (dd,  $^3J$  = 8.1 Hz,  $^3J$  = 4.4 Hz, 1H, H8 oder H3). **<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 151.1 (C2 oder C9), 150.9 (C9 oder C2), 150.5 (C12), 145.9 (C11), 136.1 (C4 oder C7), 135.3 (C7 oder C4), 129.8 (C6), 129.0 (CAr), 126.7 (CAr), 124.0 (C8 oder C3), 123.8 (C3 oder C8), 121.0 (CAr). **FT-IR**  $\tilde{\nu}$  = 3355, 3052, 1643, 1588, 1556, 1499, 1413, 1370, 1258, 1191, 1139, 913, 867, 793, 758, 732, 620, 594, 554, 408. **HR-MS** EI (+)  $m/z$  = 257.9791 (257.2793 berechnet für C<sub>12</sub>H<sub>7</sub>N<sub>2</sub>Br). **HR-MS** ESI (+)  $m/z$  = 280.9692 (280.9685 berechnet für C<sub>12</sub>H<sub>7</sub>BrN<sub>2</sub>Na, [M + Na]<sup>+</sup>).

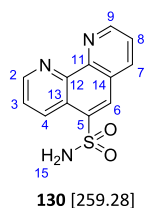
### 5-Benzyl-1,10-phenanthrolin (**129**)



5-Brom-1,10-phenanthrolin (**128**, 2.06 g, 7.95 mmol, 1.00 eq) wurde in Dimethylformamid (50.0 ml) vorgelegt und Benzylmercaptan (980  $\mu$ l, 8.35 mmol, 1.05 eq) sowie Kaliumcarbonat (571 mg, 4.13 mmol, 0.52 eq) zugegeben. Es wurde 18 Stunden auf 100 °C erwärmt. Die Lösung färbte sich orange. Das Lösungsmittel wurde bei reduziertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (Aceton) gereinigt. 5-Benzyl-1,10-phenanthrolin (**129**, 2.06 g, 6.81 mmol, 85.7%) wurde in Form eines gelblichen Feststoffs erhalten.

**DC**  $R_f$  = 0.38 (Dichlormethan/Methanol 95:5).  **$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 9.16 (dd,  $^3J$  = 4.3 Hz,  $^4J$  = 1.7 Hz, 1H, H2 oder H9), 9.10 (dd,  $^3J$  = 4.4 Hz,  $^4J$  = 1.7 Hz, 1H, H9 oder H2), 8.70 (dd,  $^3J$  = 8.4 Hz,  $^4J$  = 1.7 Hz, 1H, H4 oder H7), 8.03 (dd,  $^3J$  = 8.1 Hz,  $^4J$  = 1.7 Hz, 1H, H4 oder H7), 7.66 (s, 1H, H6), 7.61 (dd,  $^3J$  = 8.4 Hz,  $^3J$  = 4.4 Hz, 1H, H3 oder H8), 7.55 (dd,  $^3J$  = 8.1 Hz,  $^3J$  = 4.4 Hz, 1H, H8 oder H3), 7.19 (s, 5H, H17/H18/H19), 4.17 (s, 2H, H15).  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 150.4 (CAr), 150.3 (CAr), 150.2 (CAr), 136.6 (CAr), 136.3 (CAr), 135.5 (CAr), 133.8 (CAr), 132.8 (CAr), 129.0 (2 $\times$ C17 oder 2 $\times$ C18), 128.7 (2 $\times$ C18 oder 2 $\times$ C17), 128.5 (CAr), 127.6 (CAr), 126.7 (CAr), 123.6 (CAr), 123.2 (CAr), 39.4 (C15). **FT-IR**  $\tilde{\nu}$  = 3020, 1588, 1557, 1496, 1449, 1414, 1140, 1095, 1067, 1035, 940, 851, 782, 729, 698, 614, 572, 476, 409. **HR-MS** EI (+)  $m/z$  = 302.0872 (302.0878 berechnet für  $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{S}$ , [M]).

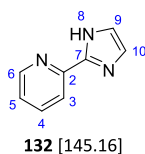
### 1,10-Phenanthrolin-5-sulfonamid (**130**)



5-(Benzylthio)-1,10-phenanthrolin (**129**, 840 mg, 2.78 mmol, 1.00 eq) wurde in einem Gemisch aus Acetonitril (30.0 ml), Essigsäure (1.10 ml, 19.2 mmol, 6.92 eq) und Wasser (0.70 ml, 38.8 mmol, 14.0 eq) bei 0 °C vorgelegt. 1,3-Dichlor-5,5-dimethylhydantoin (1.10 g, 5.58 mmol, 2.01 eq) wurde zugegeben und zwei Stunden bei 0 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde bei reduziertem Druck entfernt, der Rückstand in Dichlormethan (100 ml) gelöst und 15 Minuten mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (5%, 100 ml) gerührt. Anschließend wurde die Dichlormethan-Phase abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet, bei reduziertem Druck eingengt und der Rückstand in Acetonitril (30.0 ml) gelöst. Ammoniumhydroxid (25%, 10.0 ml, 64.8 mmol, 23.3 eq) wurde zugegeben und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es entstand ein weißer Niederschlag, der abzentrifugiert wurde. Waschen des Feststoffs mit Wasser, Aceton und Ethanol lieferte das Produkt **130** (461 mg, 1.78 mmol, 64.0%) in Form eines weißen Feststoffs.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, DMSO)  $\delta$  = 9.20 (ddd,  $J$  = 4.5 Hz,  $J$  = 3.1 Hz,  $J$  = 1.7 Hz, 2H, H2/H9), 9.10 (dd,  $^3J$  = 8.5 Hz,  $^4J$  = 1.6 Hz, 1H, H7 oder H4), 8.72 (dd,  $^3J$  = 8.2 Hz,  $^4J$  = 1.7 Hz, 1H, H4 oder H7), 8.68 (s, 1H, H6), 7.97 (s, 2H, H15), 7.88 (ddd,  $J$  = 11.3 Hz,  $J$  = 8.3 Hz,  $J$  = 4.3 Hz, 2H, H3/H8). **<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, DMSO)  $\delta$  = 152.3 (C2 oder C9), 150.5 (C9 oder C2), 146.6 (C11 oder C12), 145.8 (C12 oder C11), 137.9 (C4 oder C7), 137.6 (CAr), 133.8 (CAr), 128.0 (CAr), 126.0 (CAr), 124.3 (CAr), 123.4 (CAr), 123.1 (CAr). **FT-IR**  $\tilde{\nu}$  = 1587, 1555, 1493, 1475, 1449, 1412, 939, 852, 782, 728, 699, 612, 572, 478. **HR-MS** ESI (+)  $m/z$  = 282.0306 (282.0308 berechnet für C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>NaS, [M + Na]<sup>+</sup>).

## 2-(Imidazol-2-yl)pyridin (**132**)

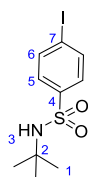


2-Pyridincarbaldehyd (**131**, 10.0 g, 93.4 mmol, 1.00 eq) in Ethanol (10.0 ml) wurde auf 0°C gekühlt, mit eiskaltem Glyoxal (40%, 14.0 ml, 122 mmol, 1.31 eq) in Ethanol (10.0 ml) versetzt und eiskaltes Ammoniumhydroxid (25%, 72.0 ml, 467 mmol, 5.00 eq) zugegeben. Die gelbliche Lösung wurde eine Stunde bei 0°C gerührt und anschließend 18 Stunden bei Raumtemperatur. Ethanol wurde bei reduziertem Druck entfernt und der Rückstand aus Diethylether umkristallisiert. Die Kristalle wurden mit Hexan gewaschen. Das Produkt **132** (3.91 g, 26.9 mmol, 28.9%) wurde in Form von weißen Kristallen erhalten.

Anmerkung: Im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum überlagern sich die C-Signale C3 und C8/C9. Dies ist unerwartet, aber die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein (auch wenn dort die Überlagerung in DMSO- $d_6$  nicht auftritt).

**$^1\text{H}$ -NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 11.34 (s, 1H), 8.51 (ddd,  $^3J_{\text{H6,H5}}$  = 4.9 Hz,  $^4J_{\text{H6,H4}}$  = 1.6 Hz,  $^5J_{\text{H6,H3}}$  = 0.9 Hz, 1H, H6), 8.22 (dt,  $J$  = 8.0 Hz,  $J$  = 1.0 Hz, 1H, H4), 7.79 (dd,  $^3J_{\text{H3,H4}}$  = 7.8 Hz,  $^4J_{\text{H3,H5}}$  = 1.7 Hz, 1H, H3), 7.25 (ddd,  $^3J_{\text{H5,H4}}$  = 7.5 Hz,  $^3J_{\text{H5,H6}}$  = 4.8 Hz,  $^4J_{\text{H5,H3}}$  = 1.2 Hz, 1H, H5), 7.19 (s, 2H, H9/H10).  **$^{13}\text{C}$ -NMR** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 148.8 (C6), 148.6 (C2), 146.4 (C7), 137.4 (C4), 123.3 (C3/C8/C9), 120.3 (C5). **FT-IR**  $\tilde{\nu}$  = 3045, 3008, 2887, 2823, 1592, 1564, 1479, 1456, 1415, 1376, 1095, 950, 912, 782, 758, 736, 703, 664, 618, 399. **HR-MS** ESI (+)  $m/z$  = 146.0713 (146.0713 berechnet für  $\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_3$ ,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ).

### *N*-(*Tert*-butyl)-4-iodbenzolsulfonamid (**134**)

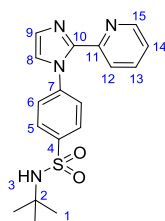


**134** [339.19]

4-Iodbenzolsulfonsäurechlorid (**133**, 5.00 g, 16.5 mmol, 1.00 eq) und Triethylamin (4.58 ml, 33.0 mmol, 2.00 eq) wurden bei 0°C in Dichlormethan vorgelegt und *tert*-Butylamin (6.56 ml, 24.8 mmol, 1.50 eq) langsam zugetropft. Es wurde 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann mit Salzsäure (1 M, 10 ml) und Wasser (10 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel bei reduziertem Druck entfernt. Die säulenchromatographische Reinigung (Hexan/Ethylacetat 4:1) lieferte *N*-(*tert*-Butyl)-4-iodbenzolsulfonamid (**134**, 4.79 g, 14.1 mmol, 85.5%) in Form eines weißen Feststoffs.

**DC**  $R_f$  = 0.37 (Hexan/Ethylacetat 4:1).  **$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.84 (d,  $^3J_{\text{HAr,HAr}}$  = 8.6 Hz, 2H, HAr), 7.61 (d,  $^3J_{\text{HAr,HAr}}$  = 8.6 Hz, 2H, HAr), 4.83 (s, 1H, H3), 1.22 (s, 9H, H1).  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 143.4 (C4), 138.3 (2×C6), 128.6 (2×C5), 99.4 (C7), 55.1 (C2), 30.3 (3×C1). **FT-IR**  $\tilde{\nu}$  = 3160, 1591, 1495, 1443, 1401, 1324, 1302, 1209, 1148, 1091, 1042, 984, 844, 795, 760, 743, 714, 614, 590, 560, 525, 502, 449, 406. **HR-MS** ESI (+)  $m/z$  = 361.9684 (361.9682 berechnet für  $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{INO}_2\text{NaS}$ ,  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ ).

*tert*-Butyl-4-(2-(pyridin-2-yl)-1*H*-imidazol-1-yl)benzolsulfonamid (**135**)



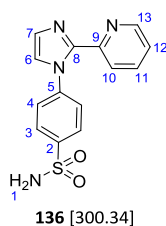
**135** [356.44]

2-(1*H*-Imidazol-2-yl)pyridin (**132**, 2.00 g, 13.8 mmol, 1.00 eq), *N*-(*tert*-Butyl)-4-Iodobenzolsulfonamid (**134**, 5.14 g, 15.2 mmol, 1.10 eq), 1,10-Phenanthrolin (**127**, 1.57 g, 8.71 mmol, 0.63 eq), Kupfer(I)-iodid (860 mg, 4.52 mmol, 0.33 eq) und Caesiumcarbonat (6.50 g, 20.0 mmol, 1.45 eq) wurden in Dimethylformamid (70.0 ml) suspendiert und 18 Stunden auf 160 °C erwärmt. Die Lösung färbte sich schwarz. Das Lösungsmittel wurde bei reduziertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (Ethylacetat) gereinigt. Das Produkt **135** (4.31 g, 12.1 mmol, 87.8%) wurde in Form eines weißen Feststoffs erhalten.

**DC**  $R_f$  = 0.23 (Dichlormethan/Methanol 95:5). **<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 8.14 (d,  $^3J_{H15,H14}$  = 4.8 Hz, 1H, H15), 8.03 (d,  $^3J_{H12,H13}$  = 8.0 Hz, 1H, H12), 7.91 (d,  $^3J_{H5,H6}$  = 8.7 Hz, 2H, H5), 7.71 (td,  $J$  = 7.8 Hz,  $J$  = 1.8 Hz, 1H, H13), 7.33 (d,  $^3J_{H6,H5}$  = 8.7 Hz, 2H, H6), 7.27 (d,  $^3J_{H8,H9}$  = 1.2 Hz, 1H, H8), 7.17 (d,  $^3J_{H9,H8}$  = 1.2 Hz, 1H, H9), 7.13 (ddd,  $^3J_{H14,H13}$  = 7.6 Hz,  $^3J_{H14,H15}$  = 4.8 Hz,  $^4J_{H14,H12}$  = 1.1 Hz, 1H, H14), 5.30 (s, 1H, H3), 1.23 (s, 9H, H1). **<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, DMSO)  $\delta$  = 149.0 (C10), 148.0 (C15), 144.7 (CAr), 143.2 (CAr), 141.8 (CAr), 136.9 (C13), 129.1 (C9), 127.1 (2 × C5), 126.4 (2 × C6), 124.6 (C14), 123.2 (C8), 122.9 (C12), 53.4 (C2), 29.7 (3 × C1). **FT-IR**  $\tilde{\nu}$  = 3160, 1591, 1495, 1443, 1401, 1324, 1302, 1209, 1148, 1091, 1042, 984, 844, 795, 760, 743, 714, 614, 590, 560, 525, 502, 449, 406. **HR-MS** ESI (+)  $m/z$  = 357.1392 (357.1380 berechnet für C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S, [M + H]<sup>+</sup>).



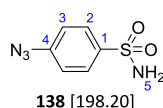
#### 4-(2-(Pyridin-2-yl)-1*H*-imidazol-1-yl)benzolsulfonamid (**136**)



*Tert*-Butyl-4-(2-(pyridin-2-yl)-imidazol-1-yl)benzolsulfonamid (**135**, 200 mg, 561  $\mu$ mol, 1.00 eq) wurde in Anisol (4.0 ml) gelöst und mit Trifluoressigsäure (2.0 ml, 26.0 mmol, 46.3 eq) versetzt. Es wurde 30 Minuten auf 100 °C in der Mikrowelle (75 W) erwärmt. Anschließend wurde das Lösungsmittel bei reduziertem Druck entfernt und das Produkt **136** (162 mg, 539  $\mu$ mol, 96.1 %) in Form eines weißen Feststoffs erhalten.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, DMSO)  $\delta$  = 8.28 (s, 1H, HAr), 8.13–7.72 (m, 4H, HAr), 7.71–7.06 (m, 7H, HAr). **<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, DMSO)  $\delta$  = 149.0 (C8), 148.4 (C13), 144.5 (CAr), 143.0 (CAr), 141.5 (CAr), 137.1 (C11), 128.9 (C7), 126.4 (2 $\times$ C3), 126.1 (2 $\times$ C4), 124.8 (C12), 123.4 (C6), 123.2 (C10). **FT-IR**  $\tilde{\nu}$  = 3132, 1639, 1586, 1505, 1462, 1435, 1404, 1336, 1307, 1189, 1160, 1122, 1091, 1018, 994, 893, 834, 790, 743, 711, 613, 570, 531, 400. **HR-MS** ESI (+)  $m/z$  = 323.0572 (323.0573 berechnet für C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>NaS, [M + Na]<sup>+</sup>).

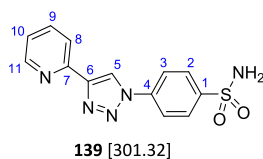
#### 4-Azidobenzosulfonamid (**138**)



Aus Sicherheitsgründen wurde eine Schutzglasscheibe bei dieser Reaktion verwendet. 4-Aminobenzoesulfonamid (**137**, 2.00 g, 11.6 mmol, 1.00 eq) wurde in einem Gemisch aus Tetrahydrofuran (39 ml), Dimethylformamid (30 ml) und Salzsäure (6 M, 39 ml, 234 mmol, 20.2 eq) vorgelegt. Natriumnitrit (0.96 g, 13.9 mmol, 1.20 eq) in Wasser (77.0 ml) wurde bei 0°C zugetropft und 25 Minuten gerührt. Anschließend wurde Natriumazid (1.11 g, 17.0 mmol, 1.5 eq) in Wasser (23.0 ml) zugetropft und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde Wasser (150 ml) zugegeben, mit Ethylacetat extrahiert und dann mit Natronlauge (1 M), gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung, Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Trocknen über Natriumsulfat und die Entfernung des Lösungsmittels bei reduziertem Druck lieferte das Produkt **138** (1.83 g, 9.21 mmol, 79.4%) in Form eines gelben Feststoffs.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, DMSO)  $\delta$  = 7.83 (d,  $^3J_{\text{H2,H3}}$  = 8.8 Hz, 2H, H2), 7.38 (s, 2H, H5), 7.30 (d,  $^3J_{\text{H3,H2}}$  = 8.7 Hz, 2H, H3). **<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, DMSO)  $\delta$  = 142.9 (C1), 140.5 (C4), 127.6 (2×C2), 119.5 (2×C3).

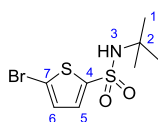
#### 4-(4-(Pyridin-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)benzonitril (**139**)



4-Azidobenzosulfonamid (**138**, 500 mg, 2.52 mmol, 1.00 eq) wurde in einem Gemisch aus *tert*-Butanol (2.5 ml) und Wasser (2.5 ml) suspendiert. Natriumascorbat (100 mg, 505  $\mu$ mol, 0.20 eq) und 2-Ethynylpyridin (260 mg, 2.52 mmol, 1.00 eq) wurden zugegeben. Anschließend erfolgte die Zugabe von Kupfer(II)-sulfat (40 mg, 251  $\mu$ mol, 0.10 eq). Es bildete sich innerhalb von kurzer Zeit ein orangener Niederschlag. Waschen mit Methanol (3  $\times$  50 ml) lieferte das Produkt **139** (740 mg, 2.46 mmol, 97.6%) in Form eines orangenen Feststoffs. Die Löslichkeit in gängigen Lösungsmitteln (Dichlormethan, Methanol, Dimethylsulfoxid, Wasser, Dimethylformamid) ist sehr gering und erschwert die Analytik.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, DMSO)  $\delta$  = 9.56 (s, 1H), 9.30–5.83 (m, 10H). **FT-IR**  $\tilde{\nu}$  = 3295, 3154, 3112, 2911, 2125, 1592, 1567, 1507, 1468, 1441, 1403, 1325, 1280, 1238, 1209, 1153, 1094, 1055, 1029, 995, 923, 831, 779, 753, 711, 619, 580, 547, 512, 456, 405. **HR-MS** EI  $m/z$  = 301.0634 (301.0633 berechnet für C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S, [M]).

## 5-Brom-*N*-(*tert*-butyl)thiophen-2-sulfonamid (**141**)

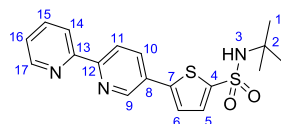


**141** [298.22]

5-Bromthiophen-2-sulfonsäurechlorid (**140**, 5.80 g, 22.2 mmol, 1.00 eq) wurde in Dichlormethan (20.0 ml) vorgelegt und mit *tert*-Butylamin (7.00 ml, 67.0 mmol, 3.02 eq) versetzt. Die Lösung erwärmte sich. Es wurde 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und das Lösungsmittel sowie verbliebenes *tert*-Butylamin bei reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in Aceton (50.0 ml) gegeben. Es fiel ein weißer Feststoff aus, der abgetrennt wurde (Produktfraktion 1). Die Aceton-Lösung wurde eingeeengt und säulenchromatographisch (Hexan/Ethylacetat 9:1) gereinigt. 5-Brom-*N*-(*tert*-butyl)thiophen-2-sulfonamid (**141**, 6.59 g, 22.1 mmol, 99.7%) wurde in Form eines weißen Feststoffs erhalten.

**DC**  $R_f = 0.21$  (Hexan/Ethylacetat 9:1).  **$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.35$  (d,  $^3J_{\text{HAr,HAr}} = 4.0$  Hz, 1H, HAr), 6.99 (d,  $^3J_{\text{HAr,HAr}} = 4.0$  Hz, 1H, HAr), 5.31 (s, 1H, H3), 1.27 (s, 9H, H1).  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 146.0$  (C4), 131.8 (C5 oder C6), 130.1 (C6 oder C5), 119.3 (C7), 55.5 (C2), 30.1 ( $3 \times \text{C1}$ ). **FT-IR**  $\tilde{\nu} = 3047, 1582, 1487, 1432, 1340, 1296, 1246, 1207, 1178, 1146, 1036, 997, 773, 733, 626, 579, 557, 508, 431, 403$ . **HR-MS** ESI (+)  $m/z = 297.9563$  (297.9566 berechnet für  $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{BrNO}_2\text{S}_2$ ,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ).

## 5-((2,2'-Bipyridin)-5-yl)-*N*-(*tert*-butyl)thiophen-2-sulfonamid (**142**)

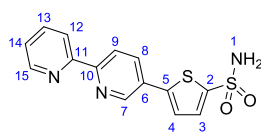


**142** [373.49]

5-(Tributylstannyl)-2,2'-bipyridin (**64**, 600 mg, 1.35 mmol, 1.00 eq) wurde in *m*-Xylol (6.9 ml) vorgelegt und Tetrakis(triphenylphosphin)palladium (111 mg, 96  $\mu$ mol, 0.07 eq) sowie 5-Brom-*N*-(*tert*-butyl)thiophen-2-sulfonamid (**141**, 574 mg, 1.93 mmol, 1.43 eq) zugegeben. Es wurde 18 Stunden auf 130 °C erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde mit Hexan (35 ml) versetzt und der entstandene weiße Niederschlag abfiltriert. Es wurde erneut mit Hexan gewaschen und das Produkt **142** (480 mg, 1.29 mmol, 95.4%) in Form eines weißen Feststoffs erhalten.

**DC**  $R_f$  = 0.46 (Dichlormethan/Methanol 95 : 5).  **$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 9.08 (d,  $^4J_{\text{H9,H10}}$  = 2.4 Hz, 1H, H9), 8.71 (ddd,  $^3J_{\text{H17,H16}}$  = 4.8 Hz,  $^4J_{\text{H17,H15}}$  = 1.7 Hz,  $^5J_{\text{H17,H14}}$  = 0.9 Hz, 1H, H17), 8.48–8.37 (m, 2H, H11/H14), 8.28 (dd,  $^3J_{\text{H10,H11}}$  = 8.4 Hz,  $^4J_{\text{H10,H9}}$  = 2.4 Hz, 1H, H10), 7.97 (td,  $^3J$  = 7.7 Hz,  $^4J_{\text{H15,H17}}$  = 1.8 Hz, 1H, H15), 7.90 (s, 1H, H3), 7.74 (d,  $^3J_{\text{H6,H5}}$  = 3.9 Hz, 1H, H6), 7.64 (d,  $^3J_{\text{H5,H6}}$  = 3.9 Hz, 1H, H5), 7.48 (ddd,  $^3J_{\text{H16,H15}}$  = 7.5 Hz,  $^3J_{\text{H16,H17}}$  = 4.8 Hz,  $^4J_{\text{H16,H14}}$  = 1.2 Hz, 1H, H16), 1.20 (s, 9H, H1).  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 155.1 (C13 oder C12), 154.5 (C12 oder C13), 149.4 (C17), 146.2 (C9), 145.7 (C7 oder C4), 144.3 (C4 oder C7), 137.4 (C15), 134.3 (C10), 132.1 (C5), 128.6 (C8), 125.2 (C6), 124.5 (C16), 120.62 (C11 oder C14), 120.55 (C14 oder C11), 53.9 (C2), 29.6 (3  $\times$  C1). **FT-IR**  $\tilde{\nu}$  = 3091, 2962, 2854, 1553, 1464, 1433, 1390, 1365, 1319, 1257, 1206, 1140, 1089, 1020, 997, 949, 862, 819, 789, 742, 691, 660, 600, 579, 500, 459, 398. **HR-MS** ESI (+)  $m/z$  = 396.0813 (396.0811 berechnet für  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2\text{NaS}_2$ ,  $[\text{M} + \text{Na}^+]$ ).

### 5-((2,2'-Bipyridin)-5-yl)thiophen-2-sulfonamid (**143**)

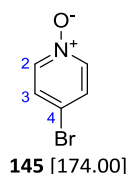


**143** [317.39]

5-((2,2'-Bipyridin)-5-yl)-*N*-(*tert*-butyl)thiophen-2-sulfonamid (**142**, 100 mg, 268  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq) wurde in Trifluoressigsäure (1.00 ml, 13.0 mmol, 48.5 eq) und Anisol (2.00 ml) vorgelegt. Es wurde 30 Minuten auf 100 °C in der Mikrowelle (100 W) erwärmt. Anschließend wurde das Lösungsmittel bei reduziertem Druck entfernt. Das Produkt **143** (83 mg, 262  $\mu\text{mol}$ , 97.7%) wurde in Form eines weiß-grauen Feststoffs erhalten.

**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz, DMSO)  $\delta$  = 9.07 (d,  $^4J_{\text{H7,H8}}$  = 1.8 Hz, 1H, H7), 8.72 (dd,  $^3J_{\text{H15,H14}}$  = 4.7 Hz,  $^4J_{\text{H15,H13}}$  = 0.7 Hz, 1H, H15), 8.44 (dd,  $J$  = 13.2 Hz,  $J$  = 8.1 Hz, 2H, H9/H12), 8.28 (dd,  $^3J_{\text{H8,H9}}$  = 8.3 Hz,  $^4J_{\text{H8,H7}}$  = 2.4 Hz, 1H, H8), 7.99 (td,  $^3J$  = 7.8,  $^4J_{\text{H13,H15}}$  = 1.8 Hz, 1H, H13), 7.83 (s, 2H, H1), 7.74 (d,  $^3J_{\text{H4,H3}}$  = 3.9 Hz, 1H, H4), 7.62 (d,  $^3J_{\text{H3,H4}}$  = 3.9 Hz, 1H, H3), 7.49 (ddd,  $^3J_{\text{H14,H13}}$  = 7.5 Hz,  $^3J_{\text{H14,H15}}$  = 4.8 Hz,  $^4J_{\text{H14,H12}}$  = 1.1 Hz, 1H, H14).  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (75 MHz, DMSO)  $\delta$  = 154.9 (C10 oder C11), 154.4 (C11 oder C10), 149.4 (C15), 146.2 (C7), 145.5 (C2 oder C5), 143.7 (C5 oder C2), 137.5 (C13), 134.3 (C8), 131.1 (C4), 128.7 (C6), 125.3 (C3), 124.5 (C14), 120.7 (C12 oder C9), 120.6 (C9 oder C12). **FT-IR**  $\tilde{\nu}$  = 3346, 3254, 3101, 3003, 1465, 1434, 1340, 1151, 1086, 1017, 913, 850, 794, 748, 693, 665, 642, 597, 563, 536, 504, 401. **HR-MS** ESI (+)  $m/z$  = 318.0362 (318.0365 berechnet für  $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2$ ,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ).

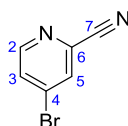
#### 4-Brompyridin-*N*-oxid (**145**)



4-Brompyridin-hydrochlorid (**144**, 6.00 g, 30.9 mmol, 1.00 eq) wurde in Wasser (50.0 ml) vorgelegt und auf 0°C gekühlt. Natronlauge (2 M, 44.0 ml, 88.0 mmol, 2.85 eq) wurde zugegeben, fünf Minuten gerührt und mit Dichlormethan (3×40 ml) extrahiert. Die organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck eingengt. 4-Brompyridin (gelbes Öl) ist nicht stabil und muss durchgehend gekühlt werden. Es wurde in Chloroform (112 ml) bei 0°C gelöst und *m*CPBA (50%, 3.28 g, 105 mmol, 3.40 eq) langsam zugegeben. Es wurde vier Tage bei Raumtemperatur gerührt und säulenchromatographisch (Dichlormethan/Methanol/Triethylamin 50:1:0.02) gereinigt. 4-Brompyridin-*N*-oxid (**145**, 4.93 g, 28.3 mmol, 91.6%) wurde in Form eines weißen Feststoffs erhalten wurde.

**DC**  $R_f$  = 0.08 (Dichlormethan/Methanol/Triethylamin 50:1:0.02). **<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 8.04 (d,  $^3J_{H_2,H_3}$  = 7.4 Hz, 2H, H2), 7.38 (d,  $^3J_{H_3,H_2}$  = 7.3 Hz, 2H, H3). **<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 140.2 (2×C2), 129.4 (2×C3), 118.9 (C4). **FT-IR**  $\tilde{\nu}$  = 3387, 3076, 3018, 2247, 1643, 1464, 1441, 1244, 1175, 1091, 1034, 905, 864, 835, 726, 632, 512, 480. **HR-MS** APCI (+)  $m/z$  = 173.9549 (173.9549 berechnet für C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>BrNO, [M + H]<sup>+</sup>).

#### 4-Brompicolinonitril (**146**)



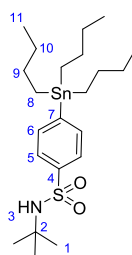
**146** [183.01]

4-Brompyridin-*N*-oxid (**145**, 4.93 g, 28.3 mmol, 1.00 eq) und Triethylamin (78.5 ml, 566 mmol, 20.0 eq) wurden in Acetonitril (217 ml) gelöst und Trimethylsilylcyanid (10.7 ml, 85.0 mmol, 3.00 eq) langsam zugegeben. Die Reaktionslösung wurde für 15 Stunden unter Rückfluß erwärmt, heruntergekühlt und gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung (182 ml) zugegeben. Nach 10 Minuten wurde mit Dichlormethan (3×180 ml) extrahiert und über Natriumsulfat getrocknet. Die säulenchromatographische Reinigung (Dichlormethan/Methanol 99:1) lieferte das Produkt **146** (3.93 g, 21.5 mmol, 76.0%) in Form eines hellgelben Feststoffs.

**DC**  $R_f$  = 0.75 (Dichlormethan/Methanol 99:1).  **$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 8.54 (d,  $^3J_{\text{H2,H3}}$  = 5.2 Hz, 1H, H2), 7.87 (dd,  $^4J_{\text{H5,H3}}$  = 1.8 Hz,  $^5J_{\text{H5,H2}}$  = 0.5 Hz, 1H, H5), 7.71 (dd,  $^3J_{\text{H3,H2}}$  = 5.3 Hz,  $^4J_{\text{H3,H5}}$  = 1.9 Hz, 1H, H3).  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 151.7 (C2), 134.9 (C6), 133.6 (C4), 131.7 (C5), 130.5 (C3), 116.1 (C7). **FT-IR**  $\tilde{\nu}$  = 3378, 3114, 3071, 2919, 2241, 1556, 1456, 1376, 1308, 1282, 1208, 1090, 991, 906, 844, 826, 731, 689, 649, 562, 481, 459. **HR-MS** APCI (+)  $m/z$  = 182.9553 (182.9552 berechnet für  $\text{C}_6\text{H}_4\text{BrN}_2$ ,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ).



### *N*-(*Tert*-butyl)-4-(tributylstannyl)benzolsulfonamid (**148**)

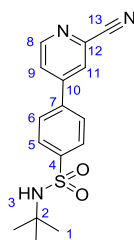


**148** [502.34]

*N*-*tert*-Butyl-4-iodbenzolsulfonamid (**147**, 300 mg, 885  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq) und Hexa-*n*-butyldizinn (1.34 ml, 2.65 mmol, 3.00 eq) wurden in Toluol (7.0 ml) gelöst. Nach Zugabe von Bis(triphenylphosphin)palladium(II)-chlorid (62 mg, 89  $\mu\text{mol}$ , 0.10 eq) wurde 18 Stunden bei 130 °C gerührt. Wasser (10 ml) wurde zugegeben, mit Ethylacetat (3  $\times$  50 ml) extrahiert und über Natriumsulfat getrocknet. Die säulenchromatographische Reinigung (Hexan/Ethylacetat 9:1) lieferte das Produkt **148** (353 mg, 703  $\mu\text{mol}$ , 79.4%) in Form eines gelben Öls.

**DC**  $R_f$  = 0.18 (Hexan/Ethylacetat 9:1).  **$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.80 (dd,  $^3J_{\text{H5,H6}}$  = 8.1 Hz,  $^4J_{\text{H5,H6}}$  = 1.4 Hz, 2H, H5), 7.57 (d,  $^3J_{\text{H6,H5}}$  = 7.2 Hz, 2H, H6), 4.59 (s, 1H, H3), 1.51 (dd,  $J$  = 15.9 Hz,  $J$  = 8.2 Hz, 6H, H9), 1.32 (dd,  $J$  = 14.6 Hz,  $J$  = 7.3 Hz, 6H, H10), 1.23 (s, 9H, H1), 1.18–0.98 (m, 6H, H8), 0.88 (t,  $^3J_{\text{H11,H10}}$  = 7.2 Hz, 9H, H11).  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 149.1 (C4), 142.9 (C7), 136.9 (2  $\times$  C6), 125.8 (2  $\times$  C5), 54.8 (C2), 30.3 (3  $\times$  C1), 29.1 (3  $\times$  C9), 27.4 (3  $\times$  C10), 13.8 (3  $\times$  C11), 9.9 (3  $\times$  C8). **FT-IR**  $\tilde{\nu}$  = 3272, 2957, 2922, 2852, 1460, 1424, 1375, 1318, 1206, 1150, 1095, 993, 864, 812, 758, 734, 664, 606, 582, 507, 454. **HR-MS** ESI (+)  $m/z$  = 526.1772 (526.1774 berechnet für  $\text{C}_{22}\text{H}_{41}\text{NO}_2\text{NaSSn}$ ,  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ ).

*N*-(*Tert*-butyl)-4-(2-cyanopyridin-4-yl)benzolsulfonamid (**149**)

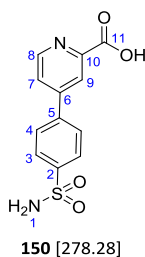


**149** [315.39]

*N*-(*Tert*-Butyl)-4-(tributylstannyl)benzolsulfonamid (**148**, 1.50 g, 2.99 mmol), 4-Brompicolinnitril (656 mg, 3.58 mmol, 1.20 eq) und Tetrakis(triphenylphosphin)palladium (241 mg, 209  $\mu$ mol, 0.07 eq) wurden in *o*-Xylol (18.0 ml) vorgelegt. Es wurde 18 Stunden auf 130 °C erwärmt und das Lösungsmittel bei reduziertem Druck entfernt. Die säulenchromatographische Reinigung (Hexan/Ethylacetat 1:1) lieferte das Produkt **149** (700 mg, 1.99 mmol, 66.6%) in Form eines weißen Feststoffs.

**DC**  $R_f$  = 0.32 (Hexan/Ethylacetat 1:1).  **$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 8.82 (dd,  $^3J_{\text{H8,H9}}$  = 5.2 Hz,  $^5J_{\text{H8,H11}}$  = 0.4 Hz, 1H, H8), 8.06 (d,  $^3J$  = 8.4 Hz, 2H, HAr), 7.94 (d,  $^4J_{\text{H11,H9}}$  = 1.0 Hz, 1H, H11), 7.75 (dd,  $J$  = 5.2 Hz,  $J$  = 3.3 Hz, 3H, H9/HAr), 4.92 (s, 1H, H3), 1.26 (s, 9H, H1).  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 151.9 (C8), 148.3 (C10), 145.3 (CAr), 139.8 (CAr), 135.0 (CAr), 128.2 (2 $\times$ C5 oder 2 $\times$ C6), 127.8 (2 $\times$ C6 oder 2 $\times$ C5), 126.7 (CAr), 124.9 (CAr), 117.2 (C13), 55.2 (C2), 30.3 (3 $\times$ C1). **FT-IR**  $\tilde{\nu}$  = 3246, 2972, 2868, 2236, 2186, 2060, 1944, 1590, 1543, 1507, 1469, 1430, 1391, 1229, 1199, 1151, 1096, 1042, 992, 932, 887, 826, 756, 722, 682, 625, 602, 578, 497, 454, 409. **HR-MS** ESI (+)  $m/z$  = 338.0934 (338.0934 berechnet für  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{NaS}$ ,  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ ).

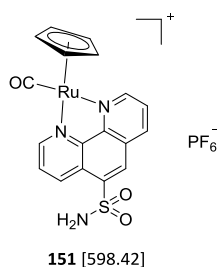
#### 4-(4-Benzolsulfonamid)picolinsäure (**150**)



*N*-(*Tert*-Butyl)-4-(2-cyanopyridin-4-yl)benzolsulfonamid (**149**, 800 mg, 2.54 mmol, 1.00 eq) wurde in Salzsäure (6 M, 50.0 ml, 300 mmol, 118 eq) vorgelegt und 24 Stunden lang bei 120 °C refluxiert. Die Lösung wurde bei reduziertem Druck eingeeengt. Es fiel ein Niederschlag aus, der an der Zentrifuge (4000 U/min, 4 °C, 5 min) abgetrennt wurde. Das Produkt **150** (693 mg, 2.49 mmol, 98.2 %) wurde in Form eines weißen Feststoffs erhalten.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, DMSO)  $\delta$  = 8.84 (d,  $^3J_{\text{H8,H7}} = 5.2$  Hz, 1H, H8), 8.40 (d,  $^4J_{\text{H9,H7}} = 1.3$  Hz, 1H, H9), 8.22–8.07 (m, 3H, HAr), 7.97 (d,  $^3J = 8.6$  Hz, 2H, H3 oder H4), 7.54 (s, 2H, NH<sub>2</sub>). **<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, DMSO)  $\delta$  = 165.6 (C11), 149.7 (C8), 148.7 (CAr), 147.8 (CAr), 145.1 (CAr), 139.3 (CAr), 127.9 (2×C3 oder 2×C4), 126.6 (2×C4 oder 2×C3), 124.9 (C7), 122.3 (C9). **FT-IR**  $\tilde{\nu}$  = 3500, 3297, 3208, 3014, 2566, 2033, 1924, 1727, 1614, 1550, 1479, 1433, 1394, 1363, 1315, 1277, 1224, 1159, 1095, 1031, 998, 914, 854, 827, 783, 748, 691, 589, 515, 429. **HR-MS** ESI (–)  $m/z$  = 277.0291 (277.0289 berechnet für C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S, [M – H]<sup>–</sup>).

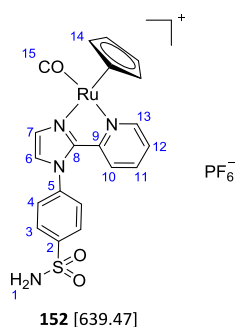
## Ruthenium(II)-Komplex **151**



1,10-Phenanthrolin-5-sulfonamid (**130**, 30 mg, 116  $\mu\text{mol}$ ) wurde in einem Gemisch aus Methanol (3.0 ml) und Acetonitril (3.0 ml) vorgelegt. Di(acetonitril)carbonyl( $\eta^5$ -cyclopentadienyl)-ruthenium(II)-hexafluorophosphat (50 mg, 119  $\mu\text{mol}$ , 1.03 eq) wurde zugegeben und 18 Stunden auf 45 °C erwärmt. Das Produkt wurde säulenchromatographisch (Acetonitril/Wasser/ges. Kaliumnitrat-Lösung 100:3:1) gereinigt. Die Lösung wurde bei reduziertem Druck eingeeengt und der Rückstand in Wasser gelöst. Die Lösung wurde mit gesättigter Ammoniumhexafluorophosphat-Lösung (0.2 ml) versetzt und mit Dichlormethan extrahiert. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel bei reduziertem Druck entfernt. Komplex **151** (22 mg, 37  $\mu\text{mol}$ , 31.8%) wurde in Form eines rot-braunen Feststoffs erhalten.

**DC**  $R_f = 0.36$  (Acetonitril/Wasser/ges. Kaliumnitrat-Lösung 50:3:1).  **$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta = 9.46\text{--}9.40$  (m, 2H, HAr), 9.27 (dd,  $J = 8.6$  Hz,  $J = 1.2$  Hz, 1H, HAr), 8.87 (s, 1H, HAr), 8.84 (dd,  $J = 8.3$  Hz,  $J = 1.3$  Hz, 1H, HAr), 8.03–7.90 (m, 2H, HAr), 6.30 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 5.38–5.31 (m, 5H,  $\text{H}_{\text{Cp}}$ ).  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (75 MHz, DMSO)  $\delta = 198.6$  (CO), 159.8 (CAr), 158.7 (CAr), 148.4 (CAr), 147.9 (CAr), 139.5 (CAr), 138.9 (CAr), 135.7 (CAr), 128.4 (CAr), 128.2 (CAr), 126.3 (CAr), 125.7 (CAr), 123.4 (CAr), 83.6 ( $5 \times \text{C}_{\text{Cp}}$ ). **FT-IR**  $\tilde{\nu} = 1962$  (CO), 1424, 1336, 1159, 830, 724, 641, 553, 511, 477, 429. **HR-MS** ESI (+)  $m/z = 453.9794$  (453.9798 berechnet für  $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_3\text{RuS}$ ,  $[\text{M} - \text{PF}_6]^+$ ).

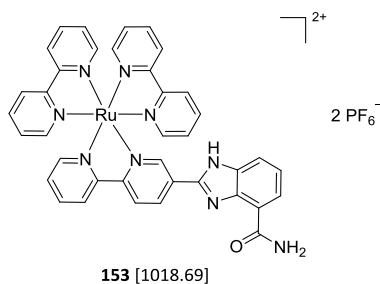
## Ruthenium(II)-Komplex **152**



Di(acetonitril)carbonyl( $\eta^5$ -cyclopentadienyl)ruthenium(II)-hexafluorophosphat (63 mg, 150  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq) und Ligand **135** (50 mg, 166  $\mu\text{mol}$ , 1.11 eq) wurde in Dimethylformamid (4.0 ml) vorgelegt und 18 Stunden auf 90 °C erwärmt. Das Produkt wurde säulenchromatographisch (Acetonitril/Wasser/ges. Kaliumnitrat-Lösung 100:3:1) gereinigt. Die Lösung wurde bei reduziertem Druck eingeeengt und der Rückstand in Wasser gelöst. Die Lösung wurde mit gesättigter Ammoniumhexafluorophosphat-Lösung (0.3 ml) versetzt und mit Dichlormethan (2×5 ml) extrahiert. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel bei reduziertem Druck entfernt. Komplex **152** (44 mg, 69  $\mu\text{mol}$ , 46.0%) wurde in Form eines intensiv gelben Feststoffs erhalten.

**DC**  $R_f = 0.55$  (Acetonitril/Wasser/ges. Kaliumnitrat-Lösung 50:6:2).  **$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta = 9.00$  (ddd,  $^3J_{\text{H13,H12}} = 5.6$  Hz,  $^4J_{\text{H13,H11}} = 1.5$  Hz,  $^5J_{\text{H13,H10}} = 0.8$  Hz, 1H, H13), 8.15 (d,  $^3J = 8.8$  Hz, 2H, H3 oder H4), 7.80 (dd,  $^3J_{\text{H10,H11}} = 8.1$  Hz,  $^4J_{\text{H10,H12}} = 1.5$  Hz, 1H, H10), 7.74 (d,  $^3J = 8.8$  Hz, 2H, H4 oder H3), 7.55 (dd,  $J = 12.8, 1.6$  Hz, 2H, H6/H11), 7.34 (ddd,  $^3J_{\text{H12,H11}} = 7.7$  Hz,  $^3J_{\text{H12,H13}} = 5.6$  Hz,  $^4J_{\text{H12,H10}} = 1.3$  Hz, 1H, H12), 7.00 (d,  $^3J = 8.2$  Hz, 1H, HAr), 5.92 (s, 2H, H1), 5.27 (s, 5H, H14).  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta = 200.0$  (C15), 159.7 (CAr), 148.8 (CAr), 146.6 (CAr), 139.9 (CAr), 139.6 (CAr), 135.1 (CAr), 129.3 (2×C3 oder 2×C4), 128.7 (2×C4 oder 2×C3), 128.1 (CAr), 125.8 (CAr), 123.2 (CAr), 83.4 (5×C14). **FT-IR**  $\tilde{\nu} = 2922, 1952$  (CO), 1498, 1470, 1340, 1163, 1096, 825, 781, 748, 701, 620, 588, 549, 509, 478. **HR-MS** ESI (+)  $m/z = 467.0121$  (467.0115 berechnet für  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_2\text{RuS}$ ,  $[\text{M} - \text{CO} - \text{PF}_6]^+$ ).

## Ruthenium(II)-Komplex **153**



Ligand **167** (25 mg, 79  $\mu\text{mol}$ , 1.46 eq) und *cis*-Dichloridobis(2,2'-bipyridin)ruthenium(II)-dihydrat (28 mg, 54  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq) wurden in Ethanol gelöst und 60 Minuten auf 90°C in der Mikrowelle (300 W) erwärmt. Die Lösung färbte sich rot. Das Produkt wurde säulenchromatographisch (Acetonitril/Wasser/ges. Kaliumnitrat-Lösung 50:3:1  $\rightarrow$  50:6:2) gereinigt. Die Lösung wurde bei reduziertem Druck eingengt und der rote Komplex mit Ethanol herausgelöst. Die organische Phase wurde bei reduziertem Druck eingengt, der Rückstand in Wasser suspendiert und mit gesättigter Ammoniumhexafluorophosphat-Lösung (0.2 ml) versetzt. Der Rückstand wurde an der Zentrifuge (4000 U/min, 4°C, 5 min) abgetrennt und erneut mit Wasser gewaschen. Komplex **153** (28 mg, 27  $\mu\text{mol}$ , 50.9%) wurde in Form eines roten Feststoffs erhalten.

Anmerkung: Ein NH-Proton des Komplexes konnte in der Handmessung nicht nachgewiesen werden. Bei Messungen in trockenem DMSO- $d_6$  ist allerdings ein Signal bei 13.86 sichtbar (vgl. Spektrum im elektronischen Anhang).

**DC**  $R_f = 0.31$  (Acetonitril/Wasser/ges. Kaliumnitrat-Lösung 50:6:2).  **$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta = 8.76$  (s, 1H, NH), 8.65 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H, HAr), 8.59–8.48 (m, 5H, HAr), 8.45 (s, 1H, HAr), 8.20 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H, HAr), 8.15–8.01 (m, 4H, HAr), 7.95 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H, HAr), 7.91 (d,  $J = 5.4$  Hz, 1H, HAr), 7.86 (d,  $J = 5.3$  Hz, 1H, HAr), 7.82–7.68 (m, 4H, HAr), 7.56–7.48 (m, 1H, HAr), 7.48–7.38 (m, 4H, HAr), 7.36 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H, HAr), 6.41 (s, 1H, NH).  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (126 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta = 167.3$  (CONH $_2$ ), 158.6 (CAr), 158.1 (CAr), 158.0 (CAr), 157.9 (CAr), 157.9 (CAr), 157.4 (CAr), 153.1 (CAr), 152.8 (CAr), 152.73 (CAr), 152.66 (CAr), 150.9 (CAr), 148.0 (CAr), 142.2 (CAr), 139.1 (CAr), 138.89 (CAr), 138.87 (CAr), 138.8 (CAr), 138.7 (CAr), 136.3 (CAr), 135.4 (CAr), 129.7 (CAr), 128.9 (CAr), 128.7 (CAr), 128.6 (CAr), 128.5 (CAr), 125.8 (CAr), 125.4 (CAr), 125.32 (CAr), 125.27 (CAr), 125.2 (CAr), 124.9 (CAr), 123.6 (CAr), 116.8 (CAr). **FT-IR**  $\tilde{\nu} = 1662, 1600, 1461, 1415, 835, 757, 553, 425$ . **HR-MS** ESI (+)  $m/z = 364.5765$  (364.5768 berechnet für  $\text{C}_{38}\text{H}_{29}\text{N}_9\text{ORu}$ ,  $[\text{M} - 2\text{PF}_6]^{2+}$ ).

### Ruthenium(II)-Komplex $\Lambda$ -153

(*S*)- $\Lambda$ -**172** (20 mg, 29  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq) wurde in 2-Methoxyethanol (0.57 ml) vorgelegt und der Ligand **167** (80 mg, 254  $\mu\text{mol}$ , 8.76 eq) sowie Trimethylamin-*N*-oxid (22 mg, 293  $\mu\text{mol}$ , 10.2 eq) zugegeben. Es wurde vier Tage bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde säulenchromatographisch (Acetonitril/Wasser/ges. Kaliumnitratlösung 50:6:2) gereinigt. Acetonitril wurde bei reduziertem Druck entfernt, der Rückstand mit Wasser und gesättigter Ammoniumhexafluorophosphat-Lösung (0.2 ml) versetzt und mit Dichlormethan extrahiert. Es wurde über Natriumsulfat getrocknet und Komplex  $\Lambda$ -153 (3.7 mg, 4  $\mu\text{mol}$ , 12.7%) in Form eines roten Feststoffs erhalten (e.r. 87:13).

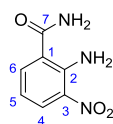
**CD** ( $\Delta\epsilon/\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ , DMSO): 275 nm (−13), 292 nm (+37), 422 nm (+4), 477 nm (−1).

### Ruthenium(II)-Komplex $\Delta$ -153

(*S*)- $\Delta$ -**172** (10 mg, 14  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq) wurde in 2-Methoxyethanol (0.29 ml) vorgelegt und der Ligand **167** (30 mg, 95  $\mu\text{mol}$ , 6.79 eq) sowie Trimethylamin-*N*-oxid (11 mg, 143  $\mu\text{mol}$ , 10.2 eq) zugegeben. Es wurde 18 Stunden bei 40°C gerührt. Anschließend wurde säulenchromatographisch (Acetonitril/Wasser/ges. Kaliumnitratlösung 50:6:2) gereinigt. Acetonitril wurde bei reduziertem Druck entfernt, der Rückstand mit Wasser und gesättigter Ammoniumhexafluorophosphat-Lösung (0.2 ml) versetzt und mit Dichlormethan extrahiert. Es wurde über Natriumsulfat getrocknet und Komplex  $\Delta$ -153 (7.3 mg, 7  $\mu\text{mol}$ , 50.1%) in Form eines roten Feststoffs erhalten (e.r. 95:5).

**CD** ( $\Delta\epsilon/\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ , DMSO): 276 nm (+17), 292 nm (−29), 422 nm (−4), 477 nm (+3).

## 2-Amin-3-nitrobenzamid (**155**)



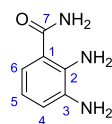
**155** [181.15]

2-Amino-3-nitrobenzoesäure (**154**, 500 mg, 2.75 mmol, 1.00 eq) wurde in Thionylchlorid (5.00 ml, 68.9 mmol, 25.1 eq) vorgelegt. Es wurde vier Stunden bei 120 °C refluxiert. Anschließend wurde Thionylchlorid bei reduziertem Druck entfernt, der gelbe Rückstand in Tetrahydrofuran (10.0 ml) gelöst und Ammoniumhydroxid (25 %, 10.0 ml, 64.8 mmol, 23.6 eq) zugegeben. Die gelbe Lösung färbte sich rot. Nach 18 Stunden wurde die Lösung mit Wasser versetzt und ein orangener Niederschlag abfiltriert. 2-Amin-3-nitrobenzamid (**155**, 460 mg, 2.54 mmol, 92.5 %) wurde in Form eines orangenen Feststoffs erhalten.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, DMSO)  $\delta$  = 8.48 (s, 2H, H2), 8.18 (dd,  $^3J_{\text{H4,H5}}$  = 8.6 Hz,  $^4J_{\text{H4,H6}}$  = 1.4 Hz, 1H, H4), 8.15 (s, 1H, H7), 7.95 (dd,  $^3J_{\text{H6,H5}}$  = 7.5 Hz,  $^4J_{\text{H6,H4}}$  = 1.4 Hz, 1H, H6), 7.62 (s, 1H, H7), 6.68 (dd,  $^3J_{\text{H5,H4}}$  = 8.5 Hz,  $^3J_{\text{H5,H6}}$  = 7.6 Hz, 1H, H5). **<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, DMSO)  $\delta$  = 169.9 (C7), 146.0 (C2), 136.4 (C6), 132.2 (C3), 129.4 (C4), 118.8 (C1), 113.68 (C5). **FT-IR**  $\tilde{\nu}$  = 3426, 3293, 3199, 1683, 1624, 1594, 1564, 1540, 1511, 1408, 1353, 1316, 1245, 1131, 1109, 879, 732, 664, 592, 527, 452, 423. **HR-MS** ESI (+)  $m/z$  = 204.0380 (204.0380 berechnet für C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Na, [M + Na]<sup>+</sup>).



## 2,3-Diaminobenzamid (**156**)

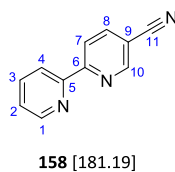


**156** [151.17]

2-Amin-3-nitrobenzamid (**155**, 400 mg, 2.21 mmol, 1.00 eq) wurde in Methanol (4.0 ml) vorgelegt und mit Palladium auf Kohle (10% nass, 235 mg, 221  $\mu$ mol, 0.10 eq) versetzt. Anschließend wurde die Reaktion unter Wasserstoffatmosphäre 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Produkt wurde durch Kieselgur filtriert (Dichlormethan/Methanol 4:1) und das Lösungsmittel bei reduziertem Druck entfernt. 2,3-Diaminobenzamid (**156**, 310 mg, 2.05 mmol, 92.9%) wurde in Form eines hellbraunen Feststoffs erhalten.

**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz, DMSO)  $\delta$  = 7.63 (s, 1H, H7), 7.00 (s, 1H, H7), 6.91 (dd,  $^3J_{\text{HAr,H5}}$  = 8.0 Hz,  $^4J_{\text{HAr,HAr}}$  = 1.3 Hz, 1H, HAr), 6.63 (dd,  $^3J_{\text{HAr,H5}}$  = 7.5 Hz,  $^4J_{\text{HAr,HAr}}$  = 1.3 Hz, 1H, HAr), 6.36 (t,  $J$  = 7.7 Hz, 1H, H5), 6.09 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 4.62 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ).  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (75 MHz, DMSO)  $\delta$  = 172.1 (C7), 137.9 (C3), 135.9 (C2), 117.5 (C5), 116.3 (CAr), 115.3 (CAr), 114.3 (C1). **FT-IR**  $\tilde{\nu}$  = 3367, 3209, 1641, 1610, 1556, 1464, 1388, 1347, 1301, 1264, 1235, 1152, 748, 678, 594, 470, 416. **HR-MS** ESI (+)  $m/z$  = 151.0821 (151.0818 berechnet für  $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_3\text{O}$ ,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ).

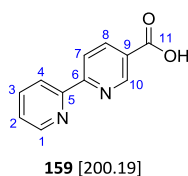
## 2,2'-Bipyridin-5-carbonitril (**158**)



6-Chlornicotinonitril (**157**, 500 mg, 3.61 mmol, 1.00 eq) wurde in Tetrahydrofuran (24.0 ml) vorgelegt und mit Tetrakis(triphenylphosphin)palladium (125 mg, 0.11 mmol, 0.03 eq) versetzt. Anschließend erfolgte die Zugabe von 2-Pyridylzinkbromid in Tetrahydrofuran (0.5 M, 12.0 ml, 6.00 mmol, 1.66 eq). Die Lösung färbte sich braun. Es wurde 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in eine Ethylendiamintetraacetat-Lösung (10%ig in Wasser/ges. Natriumcarbonat-Lösung 2:1) gegeben, 10 Minuten gerührt und mit Diethylether extrahiert. Das Lösungsmittel wurde bei reduziertem Druck entfernt. Die säulen-chromatographische Reinigung (Hexan/Ethylacetat 9:1) lieferte 2,2'-Bipyridin-5-carbonitril (**158**, 650 mg, 3.59 mmol, 99.4%) in Form eines weißen Feststoffs.

**DC**  $R_f = 0.37$  (Hexan/Ethylacetat 4:1).  **$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 8.92$  (d,  $^4J_{\text{H}10,\text{H}8} = 2.0$  Hz, 1H, H10), 8.72 (d,  $^3J_{\text{H}1,\text{H}2} = 4.7$  Hz, 1H, H1), 8.58 (d,  $^3J_{\text{H}7,\text{H}8} = 8.3$  Hz, 1H, H7), 8.47 (d,  $^3J_{\text{H}4,\text{H}3} = 8.0$  Hz, 1H, H4), 8.07 (dd,  $^3J_{\text{H}8,\text{H}7} = 8.3$  Hz,  $^4J_{\text{H}8,\text{H}10} = 1.9$  Hz, 1H, H8), 7.84–7.90 (m, 1H, H3), 7.48–7.32 (m, 1H, H2).  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 159.3$  (C6), 154.3 (C5), 152.1 (C10), 149.7 (C1), 140.2 (C3), 137.3 (C8), 125.1 (C2), 122.2 (C4), 120.9 (C7), 117.1 (C11), 109.6 (C9). **FT-IR**  $\tilde{\nu} = 3053, 3000, 2362, 1580, 1448, 1365, 1083, 996, 840, 786, 734$ . **HR-MS** APCI (+)  $m/z = 182.0713$  (182.0713 berechnet für  $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_3$ ,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ).

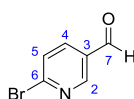
## 2,2'-Bipyridin-5-carbonsäure (**159**)



5-Brom-2,2'-bipyridin (**63**, 600 mg, 2.55 mmol, 1.00 eq) wurde in Mesitylen (10.0 ml) im Schraubdeckelgefäß vorgelegt. Natriumcyanid (125 mg, 2.55 mmol, 1.00 eq), 1,5-Bis(diphenylphosphin)pentan (112 mg, 254  $\mu$ mol, 0.10 eq), Palladium(II)-acetat (30 mg, 134  $\mu$ mol, 0.05 eq) und Tetramethylethyldiamin (0.15 ml, 1.02 mmol, 0.40 eq) wurden zugegeben. Es wurde 18 Stunden auf 180 °C erwärmt. Anschließend wurde das Lösungsmittel bei reduziertem Druck entfernt und das hellbraune Rohprodukt in Wasser (10.0 ml) suspendiert. Nach Zugabe von Natriumhydroxid (613 mg, 15.3 mmol, 6.00 eq) wurde vier Stunden lang refluxiert. Anschließend wurde die Lösung angesäuert (Vorsicht! Potentielle Bildung von Cyanwasserstoff möglich!). Es bildete sich ein weißer Niederschlag, der abfiltriert und getrocknet wurde. 2,2'-Bipyridin-5-carbonsäure (**159**, 411 mg, 2.05 mmol, 80.4%) wurde in Form eines weißen Feststoffs erhalten.

**DC**  $R_f$  = 0.15 (Hexan/Ethylacetat 4:1).  **$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  =  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO)  $\delta$  = 10.09 (s, 1H, H11), 9.19 (d,  $^4J_{\text{H}10,\text{H}8}$  = 1.9 Hz, 1H, H10), 8.82 (dd,  $^3J_{\text{H}1,\text{H}2}$  = 5.0 Hz,  $^4J_{\text{H}1,\text{H}3}$  = 0.7 Hz, 1H, H1), 8.56–8.66 (m, 2H, H7/H4), 8.48 (dd,  $^3J_{\text{H}8,\text{H}7}$  = 8.3 Hz,  $^4J_{\text{H}8,\text{H}10}$  = 2.1 Hz, 1H, H8), 8.35–8.22 (m, 1H, H3), 7.84–7.69 (m, 1H, H2).  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 165.7 (C11), 155.2 (C6), 151.4 (C5), 150.0 (C10), 147.3 (C1), 141.0 (CAr), 138.9 (CAr), 127.5 (CAr), 126.1 (CAr), 122.9 (CAr), 121.4 (CAr). **FT-IR**  $\tilde{\nu}$  = 3554, 3398, 2798, 2597, 1702, 1637, 1597, 1527, 1395, 1264, 1230, 1170, 1134, 1089, 862, 803, 766, 732, 571, 517, 441, 400. **HR-MS** ESI (–)  $m/z$  = 199.0514 (199.0513 berechnet für  $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{N}_2\text{O}_2$ ,  $[\text{M} - \text{H}]^-$ ).

## 6-Bromnicotinaldehyd (**161**)

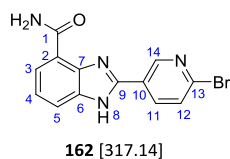


**161** [186.01]

2,5-Dibromopyridin (**160**, 5.00 g, 21.1 mmol, 1.00 eq) wurde in einem ausgeheizten Stickstoffkolben vorgelegt und mit Diethylether (55.0 ml) versetzt. Es wurde auf  $-83^{\circ}\text{C}$  gekühlt und *n*-Butyllithium in Hexan (10.1 ml, 25.3 mmol, 1.20 eq) zugetropft. Die Lösung färbte sich langsam rötlich. Es wurde 80 Minuten bei  $-83^{\circ}\text{C}$  bis  $-78^{\circ}\text{C}$  gerührt und dann Dimethylformamid (2.30 ml, 29.9 mmol, 1.42 eq) tropfenweise zugegeben. Die Suspension färbte sich braun. Es wurde langsam auf Raumtemperatur gebracht und 18 Stunden gerührt. Anschließend wurde gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung zugegeben und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wurde bei reduziertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (Dichlormethan/Hexan 3:2) gereinigt. 6-Bromnicotinaldehyd (**161**, 1.49 g, 8.01 mmol, 38.0%) wurde in Form eines grau-weißen Feststoffs erhalten.

**DC**  $R_f = 0.28$  (Hexan/Ethylacetat 4:1).  **$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 10.11\text{--}10.04$  (s, 1H, H7), 8.81 (dd,  $^4J_{\text{H}2,\text{H}4} = 2.4$  Hz,  $^5J_{\text{H}2,\text{H}5} = 0.5$  Hz, 1H, H2), 8.00 (dd,  $^3J_{\text{H}4,\text{H}5} = 8.2$  Hz,  $^4J_{\text{H}4,\text{H}2} = 2.4$  Hz, 1H, H4), 7.66 (d,  $^3J_{\text{H}5,\text{H}4} = 8.2$  Hz, 1H, H5).  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 189.6$  (C7), 152.6 (C2), 148.4 (C6), 137.6 (C4), 130.7 (C3), 129.1 (C5). **FT-IR**  $\tilde{\nu} = 3048, 2976, 1780, 1738, 1680, 1579, 1456, 1426, 1370, 1299, 1246, 1208, 1141, 1106, 1086, 1017, 883, 851$ . **HR-MS** ESI (+)  $m/z = 185.9549$  (185.9549 berechnet für  $\text{C}_6\text{H}_5\text{BrNO}$ ,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ).

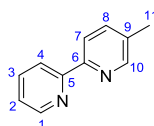
## 2-((2,2'-Bipyridin)-5-yl)-1*H*-benzimidazol-4-carboxamid (**162**)



2,3-Diaminobenzamid (**156**, 163 mg, 1.08 mmol, 1.00 eq) wurde in Ethanol (20.0 ml) vorgelegt und mit 6-Bromnicotinaldehyd (**161**, 200 mg, 1.08 mmol, 1.00 eq) versetzt. Es wurde zwei Stunden bei Raumtemperatur an der Luft gerührt und das Lösungsmittel anschließend bei reduziertem Druck entfernt. Die säulenchromatographische Reinigung (Dichlormethan/Methanol 9:1) lieferte das Produkt **162** (130 mg, 410  $\mu$ mol, 38.1%) in Form eines dunkelbraunen Feststoffs.

**DC**  $R_f$  = 0.64 (Dichlormethan/Methanol 95:5).  **$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz, DMSO)  $\delta$  = 9.22 (d,  $^4J_{\text{H14,H11}}$  = 2.2 Hz, 1H, H14), 9.10 (s, 1H, H1), 8.53 (dd,  $^3J_{\text{H11,H12}}$  = 8.4 Hz,  $^4J_{\text{H11,H14}}$  = 2.4 Hz, 1H, H11), 7.89 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 2H, HAr), 7.79 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 2H, HAr), 7.39 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 1H, H4). **FT-IR**  $\tilde{\nu}$  = 3136, 3096, 2227, 2189, 1657, 1595, 1559, 1497, 1458, 1435, 1410, 1386, 1346, 1317, 1252, 1083, 734, 731, 695, 623, 517, 487, 467, 403. **HR-MS** ESI (+)  $m/z$  = 338.9853 (338.9852 berechnet für  $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{BrN}_4\text{ONa}$ ,  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ ).

## 5-Methyl-2,2'-bipyridin (**164**)

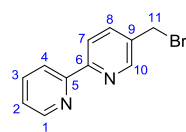


**164** [170.21]

Pyridinsalz **72** (6.80 g, 20.9 mmol, 1.00 eq) wurde in Methanol (50 ml) vorgelegt und Ammoniumacetat (8.00 g, 104 mmol, 4.98 eq) sowie Methacrolein (**163**, 1.80 ml, 21.3 mmol, 1.02 eq) zugegeben. Es wurde 18 Stunden bei 80 °C refluxiert, Wasser (250 ml) zugegeben und mit Hexan (4 × 300 ml) extrahiert. Die organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet. Die Entfernung des Lösungsmittels bei reduziertem Druck lieferte 5-Methyl-2,2'-bipyridin (**164**, 3.03 g, 17.8 mmol, 85.3%) in Form eines gelben Öls.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 8.67 (d,  $^3J_{\text{H1,H2}}$  = 4.1 Hz, 1H, H1), 8.51 (s, 1H, H10), 8.38 (d,  $^3J_{\text{H4,H3}}$  = 8.0 Hz, 1H, H4), 8.30 (d,  $^3J_{\text{H7,H8}}$  = 8.1 Hz, 1H, H7), 7.81 (td,  $J$  = 7.6 Hz,  $^4J_{\text{H3,H1}}$  = 1.5 Hz, 1H, H3), 7.64 (d,  $^3J_{\text{H8,H7}}$  = 8.1 Hz, 1H, H8), 7.30 (dd,  $^3J_{\text{H2,H3}}$  = 7.4 Hz,  $^3J_{\text{H2,H1}}$  = 4.9 Hz, 1H, H2), 2.40 (s, 3H, H11). **<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 156.3 (C6 oder C5), 153.7 (C5 oder C6), 149.7 (C10), 149.2 (C1), 137.7 (C8), 137.1 (C3), 133.6 (C9), 123.6 (C2), 121.0 (C4), 120.8 (C7), 18.5 (C11). **FT-IR**  $\tilde{\nu}$  = 3002, 1559, 1457, 1379, 1030, 847, 787, 740, 647, 575, 400. **HR-MS** ESI (+)  $m/z$  = 171.0916 (171.0917 berechnet für C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>, [M + H]<sup>+</sup>).

### 5-Brommethyl-2,2'-bipyridin (**165**)

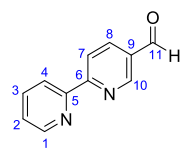


**165** [249.11]

5-Methyl-2,2'-bipyridin (**164**, 800 mg, 4.70 mmol, 1.00 eq), Dibenzoylperoxid (111 mg, 458  $\mu\text{mol}$ , 0.10 eq) und *N*-Bromsuccinimid (920 mg, 5.17 mmol, 1.10 eq) wurden in einem Gemisch aus Dichlormethan (20.0 ml) und Wasser (20.0 ml) vorgelegt. Das Reaktionsgemisch wurde vier Stunden mit einer Glühlampe (200 W, Wolfram Glühfaden) bestrahlt und anschließend weitere 18 Stunden refluxiert. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan ( $2 \times 15$  ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck eingeeengt. Waschen mit Hexan lieferte 5-Brommethyl-2,2'-bipyridin (**165**, 1.07 g, 4.30 mmol, 91.5%) in Form eines weißen Feststoffs.

**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 8.69 (s, 2H, H1/H10), 8.43 (dd,  $J$  = 8.1 Hz,  $J$  = 3.9 Hz, 2H, H4/H7), 7.90–7.82 (m, 2H, H3/H8), 7.38–7.32 (m, 1H, H2), 4.54 (s, 2H, H11). **FT-IR**  $\tilde{\nu}$  = 1552, 1457, 1387, 1198, 795, 727, 647, 615. **HR-MS** ESI (+)  $m/z$  = 249.0021 (249.0022 berechnet für  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{BrN}_2, [\text{M} + \text{H}]^+$ ).

## 2,2'-Bipyridin-5-carbaldehyd (**166**)



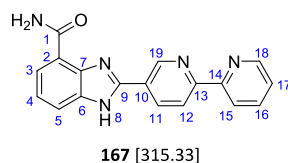
**166** [184,19]

Für die Reaktion wurde ein Autoklav verwendet. 5-Brom-2,2'-bipyridin (**63**, 5.00 g, 21.3 mmol, 1.00 eq) wurde in Dimethylformamid (29.0 ml) vorgelegt. Natriumcarbonat (2.24 g, 21.2 mmol, 1.00 eq), Triethylsilan (7.00 ml, 43.8 mmol, 2.06 eq) und 1,3-Bis(diphenylphosphino)propan (263 mg, 638  $\mu$ mol, 0.03 eq) wurden zugegeben. Es wurde zehn Minuten mit Stickstoff gespült, Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0) (390 mg, 426  $\mu$ mol, 0.02 eq) zugegeben und der Autoklav mit Kohlenstoffmonoxid (30 bar) gefüllt. Anschließend wurde 18 Stunden bei 90°C gerührt. Das Gas wurde abgelassen und das schwarze Reaktionsgemisch in Wasser (40 ml) suspendiert. Es wurde mit Diethylether (4×50 ml) extrahiert, die organische Phase bei reduziertem Druck eingeeengt und säulenchromatographisch (Hexan/Ethylacetat 9:1) gereinigt. 2,2'-Bipyridin-5-carbaldehyd (**166**, 3.76 g, 20.4 mmol, 96.0%) wurde in Form eines weißen Feststoffs erhalten.

**DC**  $R_f$  = 0.31 (Hexan/Ethylacetat 9:1).  **$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 10.16 (s, 1H, H11), 9.11 (dd,  $^4J_{\text{H10,H8}}$  = 2.1 Hz,  $^5J_{\text{H10,H7}}$  = 0.7 Hz, 1H, H10), 8.72 (ddd,  $^3J_{\text{H1,H2}}$  = 4.8 Hz,  $^4J_{\text{H1,H3}}$  = 1.7 Hz,  $^5J_{\text{H1,H4}}$  = 0.9 Hz, 1H, H1), 8.60 (d,  $^3J_{\text{H7,H8}}$  = 8.2 Hz, 1H, H7), 8.55–8.47 (m, 1H, H4), 8.27 (dd,  $^3J_{\text{H8,H7}}$  = 8.2 Hz,  $^4J_{\text{H8,H10}}$  = 2.2 Hz, 1H, H8), 7.93–7.81 (m, 1H, H3), 7.38 (ddd,  $^3J_{\text{H2,H3}}$  = 7.5 Hz,  $^3J_{\text{H2,H1}}$  = 4.8 Hz,  $^4J_{\text{H2,H4}}$  = 1.2 Hz, 1H, H2).  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 190.7 (C11), 160.8 (C6), 154.9 (C5), 151.8 (C10), 149.6 (C1), 137.3 (C3), 137.0 (C8), 131.2 (C9), 124.9 (C2), 122.4 (C4), 121.4 (C7). **FT-IR**  $\tilde{\nu}$  = 1697 (CO), 1584, 1553, 1448, 1360, 1249, 1203, 1142, 1084, 1034, 997, 841, 790, 738, 698, 626, 396. **HR-MS** ESI (+)  $m/z$  = 207.0531 (207.0529 berechnet für  $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_2\text{ONa}$ ,  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ ).



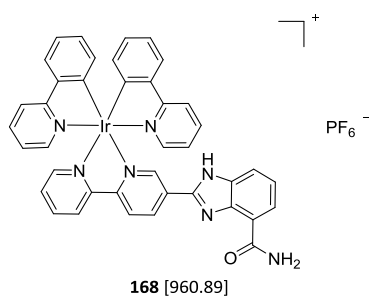
## 2-((2,2'-Bipyridin)-5-yl)-1*H*-benzimidazol-4-carboxamid (**167**)



2,2'-Bipyridin-5-carbonaldehyd (**166**, 800 mg, 4.34 mmol, 1.00 eq) wurde mit 2,3-Diaminobenzamid (**156**, 722 mg, 4.78 mmol, 1.10 eq) und Ammoniumcer(IV)-nitrat (360 mg, 0.66 mmol, 0.15 eq) wurden zusammen verrieben. Das Feststoffgemisch wurde in einen NS19-Kolben (10 ml) gegeben. Der Versuchsaufbau wurde zusätzlich mit einer mobilen Schutzscheibe abgesichert. Wasserstoffperoxid (30 %, 4.00 ml, 39.2 mmol) wurde schnell zugegeben (Stickstoffatmosphäre ist nicht nötig) und mit einem Septum mit kleinem Durchlass verschlossen (Septum nicht sichern, um ggf. Überdruck abbauen zu können). Die Reaktion erwärmte sich langsam, reagierte dann aber heftig unter Gas- und Hitzeentwicklung. Dieser Versuch sollte anfangs aus Sicherheitsgründen in kleinerem Maßstab getestet werden. Die vorliegende Beschreibung war der sechste und größte in einer Reihe von Ansätzen – bei kleineren Ansätzen fällt die Ausbeute im Allgemeinen mit 50-70% etwas niedriger aus. Nachdem die Reaktion sich auf Raumtemperatur abgekühlt hatte, wurde das braune Reaktionsgemisch in Wasser (100 ml) suspendiert und der braune Feststoff erneut mit Wasser (100 ml) gewaschen. Anschließend wurde der braune Feststoff mit Aceton (50 ml) gewaschen. Es darf kein Wasserstoffperoxid mehr vorhanden sein für diesen Schritt, da sonst Explosionsgefahr besteht. 2-((2,2'-Bipyridin)-5-yl)-1*H*-benzimidazol-4-carboxamid (**167**, 1.17 g, 3.81 mmol, 87.6%) wurde in Form eines braunen Feststoffs erhalten.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, DMSO)  $\delta$  = 13.68 (s, 1H, H1), 9.52 (s, 1H, H19), 9.30 (s, 1H, H8), 8.74 (d,  $J$  = 5.3 Hz, 2H, H18/H11), 8.59 (d,  $^3J_{\text{H12,H11}}$  = 8.3 Hz, 1H, H12), 8.48 (d,  $^3J_{\text{H15,H16}}$  = 7.9 Hz, 1H, H15), 8.09–7.96 (m, 1H, H16), 7.92 (d,  $^3J_{\text{H3,H4}}$  = 7.5 Hz, 1H, H3), 7.88–7.67 (m, 2H, H5/H1), 7.51 (dd,  $^3J_{\text{H17,H16}}$  = 6.8 Hz,  $^3J_{\text{H17,H18}}$  = 5.0 Hz, 1H, H17), 7.40 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 1H, H4). **<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, DMSO)  $\delta$  = 166.0 (C1), 156.4 (C13 oder 14), 154.4 (C14 oder 13), 149.5 (C18), 149.3 (C9), 147.6 (C19), 141.4 (C6), 137.5 (C16), 135.4 (C11), 135.3 (C10), 125.3 (C7), 124.7 (C17), 123.3 (C4), 122.9 (C3), 122.7 (C2), 120.9 (C15), 120.6 (C12), 115.2 (C5). **FT-IR**  $\tilde{\nu}$  = 3184, 1662, 1597, 1503, 1458, 1412, 1352, 1316, 1250, 745, 585, 558. **HR-MS** ESI (+)  $m/z$  = 338.1011 (338.1012 berechnet für C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>ONa, [M + Na]<sup>+</sup>).

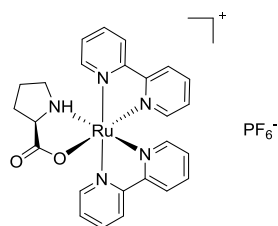
## Iridium(III)-Komplex **168**



2-((2,2'-Bipyridin)-5-yl)-1*H*-benzimidazol-4-carboxamid (**167**, 40 mg, 127  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq) wurde in einem Gemisch aus Acetonitril (3.0 ml) und Methanol (1.0 ml) vorgelegt und Di- $\mu$ -chloridotetrakis(2-phenylpyridinato)diiridium(III) (82 mg, 76  $\mu\text{mol}$ , 0.60 eq) zugegeben. Es wurde 18 Stunden auf 75 °C erwärmt. Die Lösung färbte sich braun-rot und es bildete sich ein beiger Niederschlag. Das Produkt wurde säulenchromatographisch (Acetonitril/Wasser/ges. Kaliumnitrat-Lösung 100:3:1) gereinigt. Die Lösung wurde bei reduziertem Druck eingeeengt und der Rückstand in Wasser suspendiert. Die Lösung wurde mit gesättigter Ammoniumhexafluorophosphat-Lösung (0.2 ml) versetzt. Der Niederschlag wurde an der Zentrifuge (4000 U/min, 4 °C, 5 min) abgetrennt und es wurde erneut mit Wasser gewaschen. Komplex **168** (20 mg, 21  $\mu\text{mol}$ , 16.5%) wurde in Form eines roten Feststoffs erhalten.

**DC**  $R_f$  = 0.25 (Acetonitril/Wasser/ges. Kaliumnitrat-Lösung 50:3:1).  **$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz, DMSO)  $\delta$  = 9.11 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H, HAr), 8.92 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H, HAr), 8.83 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H, HAr), 8.73 (s, 1H, NH), 8.47–8.17 (m, 4H, HAr), 8.06–7.87 (m, 6H, HAr), 7.87–7.60 (m, 5H, HAr), 7.42 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 1H, HAr), 7.30 (s, 1H, HAr), 7.21–7.10 (m, 2H, HAr), 7.05 (s, 2H, HAr), 6.95 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 1H, HAr), 6.29 (d,  $J$  = 4.9 Hz, 2H, HAr).  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (126 MHz, DMSO)  $\delta$  = 166.83 (CONH<sub>2</sub> oder CAr), 166.76 (CAr oder CONH<sub>2</sub>), 165.6 (CAr), 155.7 (CAr), 154.8 (CAr), 150.20 (CAr), 150.15 (CAr), 150.0 (CAr), 149.4 (CAr), 149.0 (CAr), 148.5 (CAr), 147.2 (CAr), 143.9 (CAr), 143.8 (CAr), 140.8 (CAr), 139.7 (CAr), 138.9 (CAr), 138.8 (CAr), 135.6 (CAr), 135.3 (CAr), 131.2 (CAr), 131.1 (CAr), 130.6 (CAr), 130.2 (CAr), 129.0 (CAr), 128.9 (CAr), 125.4 (CAr), 125.1 (CAr), 124.1 (CAr), 124.0 (CAr), 123.9 (CAr), 123.7 (CAr), 123.2 (CAr), 122.7 (CAr), 122.3 (CAr), 120.1 (CAr), 120.0 (CAr), 118.0 (CAr), 115.6 (CAr). **HR-MS** ESI (+)  $m/z$  = 816.2046 (816.2060 berechnet für C<sub>40</sub>H<sub>29</sub>IrN<sub>7</sub>O, [M – PF<sub>6</sub>]<sup>–</sup>).

## Ruthenium(II)-Komplex (*R*)- $\Delta$ -**172**

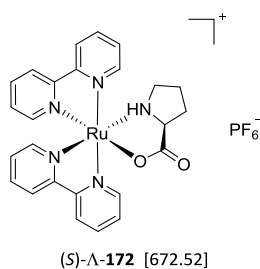


(*R*)- $\Delta$ -**172** [672.52]

D-Prolin ((*R*)-**171**, 194 mg, 1.69 mmol, 2.01 eq) und Kaliumcarbonat (58 mg, 0.42 mmol, 0.50 eq) wurden in Ethylenglycol (5.0 ml) vorgelegt. Es wurde ein lichtundurchlässiges, druckfestes Schraubdeckelgefäß verwendet. Die Reaktionslösung wurde 15 Minuten mit Stickstoff gespült, *cis*-Dichloridobis(2,2'-bipyridin)ruthenium(II)-dihydrat (500 mg, 0.84 mmol, 1.00 eq) zugegeben und zehn Minuten auf 200 °C erwärmt. Anschließend wurde die Reaktionslösung unter fließendem Wasser auf Raumtemperatur gekühlt, in Wasser (50 ml) gegeben und der Komplex mit gesättigter Ammoniumhexafluorophosphat-Lösung (4 ml) versetzt. Es wurde mit Dichlormethan (2 × 20 ml) extrahiert, das Lösungsmittel bei reduziertem Druck entfernt, der Rückstand in Acetonitril (10 ml) gelöst und mit Diethylether (20 ml) ausgefällt. Es folgte die säulenchromatographische Reinigung (Acetonitril/Wasser/ges. Kaliumnitrat-Lösung 50:6:2). Das Laufmittel wurde bei reduziertem Druck entfernt, der Rückstand mit wenig Wasser angelöst (5 ml), mit gesättigter Ammoniumhexafluorophosphat-Lösung (2 ml) versetzt und mit Dichlormethan (2 × 5 ml) extrahiert. Es wurde über Natriumsulfat getrocknet. Ruthenium(II)-Komplex (*R*)- $\Delta$ -**172** (467 mg, 0.69 mmol, 82.1 %) wurde in Form eines violetten Feststoffs erhalten.

**DC**  $R_f$  = 0.08 (Acetonitril/Wasser/ges.  $\text{KNO}_3$  50:3:1).  **$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta$  = 9.18 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H, HAr), 9.10–9.01 (m, 1H, HAr), 8.47 (dd,  $J$  = 15.5 Hz,  $J$  = 8.0 Hz, 2H, HAr), 8.36–8.26 (m, 2H, HAr), 8.19–8.10 (m, 1H, HAr), 8.10–8.00 (m, 1H, HAr), 7.99–7.93 (m, 1H, HAr), 7.82–7.67 (m, 4H, HAr), 7.40–7.31 (m, 1H, HAr), 7.17–7.04 (m, 2H, HAr), 5.16–4.94 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{Prolin}}$ ), 3.88 (dt,  $J$  = 15.9,  $J$  = 8.0 Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{Prolin}}$ ), 2.12–2.00 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{Prolin}}$ ), 1.86–1.67 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{Prolin}}$ ), 1.41 (tt,  $J$  = 10.0,  $J$  = 6.4 Hz, 3H,  $\text{H}_{\text{Prolin}}$ ).  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta$  = 183.0 ( $\text{C}_{\text{Carbonyl}}$ ), 160.3 (CAr), 159.6 (CAr), 159.1 (CAr), 155.0 (CAr), 152.9 (CAr), 152.8 (CAr), 151.5 (CAr), 137.1 (CAr), 136.0 (CAr), 135.4 (CAr), 128.3 (CAr), 127.6 (CAr), 126.7 (CAr), 126.5 (CAr), 124.63 (CAr), 124.55 (CAr), 124.4 (CAr), 124.2 (CAr), 64.3 ( $\text{C}_{\text{Prolin}}$ ), 50.3 ( $\text{C}_{\text{Prolin}}$ ), 30.6 ( $\text{C}_{\text{Prolin}}$ ), 27.2 ( $\text{C}_{\text{Prolin}}$ ). **FT-IR**  $\tilde{\nu}$  = 1597, 1443, 1419, 1368, 1263, 831, 759, 725, 653, 552, 421. **HR-MS** APCI (+)  $m/z$  = 528.0978 (528.0975 berechnet für  $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{O}_2\text{Ru}$ ,  $[\text{M} - \text{PF}_6]^-$ ).

## Ruthenium(II)-Komplex (S)-**Λ-172**



L-Prolin ((S)-**171**, 194 mg, 1.69 mmol, 2.01 eq) und Kaliumcarbonat (58 mg, 0.42 mmol, 0.50 eq) wurden in Ethylenglycol (5.0 ml) vorgelegt. Es wurde ein lichtundurchlässiges, druckfestes Schraubdeckelgefäß verwendet. Die Reaktionslösung wurde 15 Minuten mit Stickstoff gespült, *cis*-Dichloridobis(2,2'-bipyridin)ruthenium(II)-dihydrat (500 mg, 0.84 mmol, 1.00 eq) zugegeben und 10 Minuten auf 200 °C erwärmt. Anschließend wurde die Reaktionslösung unter fließendem Wasser auf Raumtemperatur gekühlt, in Wasser (50 ml) gegeben und der Komplex mit gesättigter Ammoniumhexafluorophosphat-Lösung (4 ml) versetzt. Es wurde mit Dichlormethan (2 × 20 ml) extrahiert, das Lösungsmittel bei reduziertem Druck entfernt, der Rückstand in Acetonitril (10 ml) gelöst und mit Diethylether (20 ml) ausgefällt. Es folgte die säulenchromatographische Reinigung (Acetonitril/Wasser/ges. Kaliumnitrat-Lösung 50:6:2). Das Laufmittel wurde bei reduziertem Druck entfernt, der Rückstand mit wenig Wasser angelöst (5 ml), mit gesättigter Ammoniumhexafluorophosphat-Lösung (2 ml) versetzt und mit Dichlormethan (2 × 5 ml) extrahiert. Es wurde über Natriumsulfat getrocknet. Ruthenium(II)-Komplex (S)-**Λ-172** (390 mg, 0.58 mmol, 69.0%) wurde in Form eines violetten Feststoffs erhalten.

<sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR-Analytik und R<sub>f</sub>-Wert stimmen mit (R)-**Δ-172** überein.



## 6 Literaturverzeichnis

- [1] K. N. Harper, M. K. Zuckerman, M. L. Harper, J. D. Kingston, G. J. Armelagos, *Am. J. Phys. Anthropol.* **2011**, *146*, 99-133.
- [2] K. N. Harper, P. S. Ocampo, B. M. Steiner, R. W. George, M. S. Silverman, S. Bolotin, A. Pillay, N. J. Saunders, G. J. Armelagos, *PLoS Negl. Trop. Dis.* **2008**, *2*, 1-13.
- [3] K. Strebhardt, A. Ullrich, *Nat. Rev. Cancer* **2008**, *8*, 473-480.
- [4] M. Wainwright, H. T. Swan, *Med. Hist.* **1986**, *30*, 42-56.
- [5] D. Farhi, N. Dupin, *Clin. Dermatol.* **2010**, *28*, 533-538.
- [6] G. Jaouen, *Bioorganometallics: Biomolecules, Labelling, Medicine*, Wiley-VCH, Weinheim, **2006**.
- [7] N. C. Lloyd, H. W. Morgan, B. K. Nicholson, R. S. Ronimus, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 941-944.
- [8] E. Alessio, *Bioinorganic Medicinal Chemistry*, Wiley-VCH-Verl., Weinheim, **2011**.
- [9] C. G. Hartinger, N. Metzler-Nolte, P. J. Dyson, *Organometallics* **2012**, *31*, 5677-5685.
- [10] E. Meggers, *Chem. Commun. (Cambridge, U. K.)* **2009**, 1001-1010.
- [11] G. R. Morais, A. Paulo, I. Santos, *Organometallics* **2012**, *31*, 5693-5714.
- [12] M. Patra, G. Gasser, *ChemBioChem* **2012**, *13*, 1232-1252.
- [13] M. R. Gill, J. A. Thomas, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3179-3192.
- [14] A. de Almeida, B. L. Oliveira, J. D. G. Correia, G. Soveral, A. Casini, *Coord. Chem. Rev.* **2013**, DOI: 10.1016/j.ccr.2013.1001.1031.
- [15] L. Hocharoen, J. A. Cowan, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 8670-8676.
- [16] C. G. Hartinger, P. J. Dyson, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 391-401.
- [17] A. Bianchi, L. Calabi, F. Corana, S. Fontana, P. Losi, A. Maiocchi, L. Paleari, B. Valtancoli, *Coord. Chem. Rev.* **2000**, *204*, 309-393.
- [18] A. V. Klein, T. W. Hambley, *Chem. Rev. (Washington, DC, U. S.)* **2009**, *109*, 4911-4920.
- [19] P. M. Takahara, A. C. Rosenzweig, C. A. Frederick, S. J. Lippard, *Nature* **1995**, *377*, 649-652.

- [20] I. Bratsos, S. Jedner, T. Gianferrara, E. Alessio, *Chimia* **2007**, 61, 692-697.
- [21] A. Levina, J. B. Aitken, Y. Y. Gwee, Z. J. Lim, M. Liu, A. M. Singharay, P. F. Wong, P. A. Lay, *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 3609-3619.
- [22] M. Braddock, *Biomedical Imaging: The Chemistry of Labels, Probes and Contrast Agents*, RSC, Cambridge, **2012**.
- [23] I. Zolle, *Technetium-99m Pharmaceuticals: Preparation and Quality Control in Nuclear Medicine*, Springer, Heidelberg, **2007**.
- [24] R. H. Crabtree, *The Organometallic Chemistry of the Transition Metals*, 4. ed., Wiley, Hoboken, N.J., **2005**.
- [25] E. Breitmaier, G. Jung, J. Breitmaier, *Organische Chemie : Grundlagen, Stoffklassen, Reaktionen, Konzepte, Molekülstruktur*, 5. ed., Thieme, Stuttgart [u.a.], **2005**.
- [26] P. W. Atkins, D. F. Shriver, *Shriver & Atkins' Inorganic Chemistry*, 5. ed., Oxford Univ. Press, Oxford [u.a.], **2010**.
- [27] S. J. Lippard, J. M. Berg, *Principles of Bioinorganic Chemistry*, Univ. Science Books, Mill Valley, Calif., **1994**.
- [28] C. Gambacorti-Passerini, L. Antolini, F. X. Mahon, F. Guilhot, M. Deininger, C. Fava, A. Nagler, C. M. Della Casa, E. Morra, E. Abruzzese, A. D'Emilio, F. Stagno, P. le Coutre, R. Hurtado-Monroy, V. Santini, B. Martino, F. Pane, A. Piccin, P. Giraldo, S. Assouline, M. A. Durosinmi, O. Leeksa, E. M. Pogliani, M. Puttini, E. Jang, J. Reiffers, M. G. Valsecchi, D. W. Kim, *J. Natl. Cancer Inst.* **2011**, 103, 553-561.
- [29] A. L. Hopkins, C. R. Groom, *Negl. Trop. Dis.* **2002**, 1, 727-730.
- [30] R. A. Copeland, M. R. Harpel, P. J. Tummino, *Expert Opin. Ther. Targets* **2007**, 11, 967-978.
- [31] R. A. Copeland, *Evaluation of Enzyme Inhibitors in Drug Discovery: A Guide for Medicinal Chemists and Pharmacologists*, 2. ed., Wiley, Hoboken, N.J., **2013**.
- [32] A. v. Zelewsky, *Stereochemistry of Coordination Compounds*, Wiley, Chichester [u.a.], **1996**.
- [33] S. Blanck, J. Maksimoska, J. Baumeister, K. Harms, R. Marmorstein, E. Meggers, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 5244-5246.
- [34] S. Blanck, Y. Geisselbrecht, K. Kraling, S. Middel, T. Mietke, K. Harms, L.-O. Essen, E. Meggers, *Dalton Trans.* **2012**, 41, 9337-9348.
- [35] S. Blanck, T. Cruchter, A. Vultur, R. Riedel, K. Harms, M. Herlyn, E. Meggers, *Organometallics* **2011**, 30, 4598-4606.
- [36] C. Streu, L. Feng, P. J. Carroll, J. Maksimoska, R. Marmorstein, E. Meggers, *Inorg. Chim. Acta* **2011**, 377, 34-41.

- [37] G. E. Atilla-Gokcumen, L. Costanzo, E. Meggers, *J. Biol. Inorg. Chem.* **2011**, 16, 45-50.
- [38] J. Maksimoska, D. S. Williams, G. E. Atilla-Gokcumen, K. S. M. Smalley, P. J. Carroll, R. D. Webster, P. Filippakopoulos, S. Knapp, M. Herlyn, E. Meggers, *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 4816-4822.
- [39] S. Mollin, S. Blanck, K. Harms, E. Meggers, *Inorg. Chim. Acta* **2012**, 393, 261-268.
- [40] S. Dieckmann, R. Riedel, K. Harms, E. Meggers, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2012**, 813-821.
- [41] A. Kastl, A. Wilbuer, A. L. Merkel, L. Feng, P. Di Fazio, M. Ocker, E. Meggers, *Chem. Commun. (Cambridge, U. K.)* **2012**, 48, 1863-1865.
- [42] E. Meggers, G. E. Atilla-Gokcumen, H. Bregman, J. Maksimoska, S. P. Mulcahy, N. Pagano, D. S. Williams, *Synlett* **2007**, 1177-1189.
- [43] J. Maksimoska, L. Feng, K. Harms, C. Yi, J. Kissil, R. Marmorstein, E. Meggers, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 15764-15765.
- [44] K. J. Kilpin, P. J. Dyson, *Chem. Sci.* **2013**, 4, 1410-1419.
- [45] R. M. Stroud, *Sci. Am.* **1974**, 231, 74-88.
- [46] L. Hedstrom, *Chem. Rev. (Washington, DC, U. S.)* **2002**, 102, 4501-4524.
- [47] J. J. Perona, C. S. Craik, *J. Biol. Chem.* **1997**, 272, 29987-29990.
- [48] J. Kraut, *Annu. Rev. Biochem.* **1977**, 46, 331-358.
- [49] P. Carter, J. A. Wells, *Nature* **1988**, 332, 564-568.
- [50] L. Polgár, *Cell. Mol. Life Sci.* **2005**, 62, 2161-2172.
- [51] G. Dodson, A. Wlodawer, *Trends Biochem. Sci.* **1998**, 23, 347-352.
- [52] R. R. Tidwell, J. D. Geratz, O. Dann, G. Volz, D. Zeh, H. Loewe, *J. Med. Chem.* **1978**, 21, 613-623.
- [53] B. A. Katz, J. M. Clark, J. S. Finer-Moore, T. E. Jenkins, C. R. Johnson, M. J. Ross, C. Luong, W. R. Moore, R. M. Stroud, *Nature* **1998**, 391, 608-612.
- [54] B. A. Katz, C. Luong, *J. Mol. Biol.* **1999**, 292, 669-684.
- [55] J. W. Janc, J. M. Clark, R. L. Warne, K. C. Elrod, B. A. Katz, W. R. Moore, *Biochemistry* **2000**, 39, 4792-4800.
- [56] E. Toyota, K. K. S. Ng, H. Sekizaki, K. Itoh, K. Tanizawa, M. N. G. James, *J. Mol. Biol.* **2001**, 305, 471-479.
- [57] D. Iyaguchi, S. Kawano, K. Takada, E. Toyota, *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, 18, 2076-2080.



- [58] E. Toyota, H. Miyazaki, K. Itoh, H. Sekizaki, K. Tanizawa, *Chem. Pharm. Bull.* **1999**, *47*, 116-119.
- [59] E. Toyota, H. Sekizaki, Y.-u. Takahashi, K. Itoh, K. Tanizawa, *Chem. Pharm. Bull.* **2005**, *53*, 22-26.
- [60] W. R. Chegwidden, N. D. Carter, Y. H. Edwards, *The Carbonic Anhydrases: New Horizons*, Birkhäuser, Basel, **2000**.
- [61] R. Vilar, *Annu. Rep. Prog. Chem., Sect. A: Inorg. Chem.* **2009**, *105*, 477-504.
- [62] C. T. Supuran, A. Scozzafava, J. Conway, *Carbonic anhydrase: Its Inhibitors and Activators*, CRC Press, Boca Raton, **2004**.
- [63] C. T. Supuran, J.-Y. Winum, *Drug Design of Zinc-enzyme Inhibitors: Functional, Structural and Disease Applications*, John Wiley & Sons, Hoboken, N.J., **2009**.
- [64] J. Chiche, K. Ilc, J. Laferrière, E. Trottier, F. Dayan, N. M. Mazure, M. C. Brahimi-Horn, J. Pouysségur, *Cancer Res.* **2009**, *69*, 358-368.
- [65] A. Cecchi, J.-Y. Winum, A. Innocenti, D. Vullo, J.-L. Montero, A. Scozzafava, C. T. Supuran, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 5775-5780.
- [66] A. Innocenti, A. Maresca, A. Scozzafava, C. T. Supuran, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 3938-3941.
- [67] P. U. Fechner, K. D. Teichmann, *Medikamentöse Augentherapie: Grundlagen und Praxis*, 4. ed., Enke, Stuttgart [u.a.], **2000**.
- [68] W. Maret, Y. Li, *Chem. Rev. (Washington, DC, U. S.)* **2009**, *109*, 4682-4707.
- [69] H. Song, D. L. Wilson, E. R. Farquhar, E. A. Lewis, J. P. Emerson, *Inorg. Chem.* **2012**, *51*, 11098-11105.
- [70] J. F. Domsic, B. S. Avvaru, C. U. Kim, S. M. Gruner, M. Agbandje-McKenna, D. N. Silverman, R. McKenna, *J. Biol. Chem.* **2008**, *283*, 30766-30771.
- [71] K. H. Sippel, A. H. Robbins, J. Domsic, C. Genis, M. Agbandje-McKenna, R. McKenna, *Acta Crystallogr., Sect. F: Struct. Biol. Cryst. Commun.* **2009**, *65*, 992-995.
- [72] C. T. Supuran, A. Scozzafava, A. Casini, *Med. Res. Rev.* **2003**, *23*, 146-189.
- [73] C. T. Supuran, M. Andruh, G. Manole, *J. Inorg. Biochem.* **1993**, *49*, 97-103.
- [74] M. Ul-Hassan, A. Scozzafava, Z. H. Chohan, C. T. Supuran, *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2001**, *16*, 499-505.
- [75] C. T. Supuran, F. Mincione, A. Scozzafava, F. Briganti, G. Mincione, M. A. Ilies, *Eur. J. Med. Chem.* **1998**, *33*, 247-254.

- [76] C. T. Supuran, A. Scozzafava, L. Menabuoni, F. Mincione, F. Briganti, G. Mincione, *Met. Based Drugs* **1999**, 6, 67-73.
- [77] B. C. Roy, A. L. Banerjee, M. Swanson, X. G. Jia, M. K. Haldar, S. Mallik, D. K. Srivastava, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 13206-13207.
- [78] A. L. Banerjee, D. Eiler, B. C. Roy, X. Jia, M. K. Haldar, S. Mallik, D. K. Srivastava, *Biochemistry* **2005**, 44, 3211-3224.
- [79] K. M. Jude, A. L. Banerjee, M. K. Haldar, S. Manokaran, B. Roy, S. Mallik, D. K. Srivastava, D. W. Christianson, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 3011-3018.
- [80] M. Rami, A. Cecchi, J.-L. Montero, A. Innocenti, D. Vullo, A. Scozzafava, J.-Y. Winum, C. T. Supuran, *ChemMedChem* **2008**, 3, 1780-1788.
- [81] M. Rami, J.-Y. Winum, A. Innocenti, J.-L. Montero, A. Scozzafava, C. T. Supuran, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, 18, 836-841.
- [82] D. Can, B. Spingler, P. Schmutz, F. Mendes, P. Raposinho, C. Fernandes, F. Carta, A. Innocenti, I. Santos, C. T. Supuran, R. Alberto, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 3354-3357.
- [83] F. W. Monnard, T. Heinisch, E. S. Nogueira, T. Schirmer, T. R. Ward, *Chem. Commun. (Cambridge, U. K.)* **2011**, 47, 8238-8240.
- [84] A. J. Salmon, M. L. Williams, Q. K. Wu, J. Morizzi, D. Gregg, S. A. Charman, D. Vullo, C. T. Supuran, S.-A. Poulsen, *J. Med. Chem.* **2012**, 55, 5506-5517.
- [85] P. J. Dyson, G. Sava, *Dalton Trans.* **2006**, 1929-1933.
- [86] A. J. Salmon, M. L. Williams, A. Innocenti, D. Vullo, C. T. Supuran, S.-A. Poulsen, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 5032-5035.
- [87] M. Lopez, A. J. Salmon, C. T. Supuran, S. A. Poulsen, *Curr. Pharm. Des.* **2010**, 16, 3277-3287.
- [88] A. J. Salmon, M. L. Williams, A. Hofmann, S.-A. Poulsen, *Chem. Commun. (Cambridge, U. K.)* **2012**, 48, 2328-2330.
- [89] E. Hillard, A. Vessières, L. Thouin, G. Jaouen, C. Amatore, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 285-290.
- [90] P. Jagtap, C. Szabo, *Nat. Rev. Drug. Discov.* **2005**, 4, 421-440.
- [91] J. Menissier de Murcia, M. Ricoul, L. Tartier, C. Niedergang, A. Huber, F. Dantzer, V. Schreiber, J.-C. Ame, A. Dierich, M. LeMeur, L. Sabatier, P. Chambon, G. de Murcia, *EMBO J.* **2003**, 22, 2255-2263.
- [92] E. Wahlberg, T. Karlberg, E. Kouznetsova, N. Markova, A. Macchiarulo, A.-G. Thorsell, E. Pol, A. Frostell, T. Ekblad, D. Oncu, B. Kull, G. M. Robertson, R. Pellicciari, H. Schuler, J. Weigelt, *Nat. Biotechnol.* **2012**, 30, 283-288.

- [93] L. Virag, *Pharmacol. Rev.* **2002**, *54*, 375-429.
- [94] M. Rouleau, A. Patel, M. J. Hendzel, S. H. Kaufmann, G. G. Poirier, *Nat. Rev. Cancer* **2010**, *10*, 293-301.
- [95] M.-F. Langelier, J. L. Planck, S. Roy, J. M. Pascal, *Science* **2012**, *336*, 728-732.
- [96] C. K. Donawho, Y. Luo, T. D. Penning, J. L. Bauch, J. J. Bouska, V. D. Bontcheva-Diaz, B. F. Cox, T. L. DeWeese, L. E. Dillehay, D. C. Ferguson, N. S. Ghoreishi-Haack, D. R. Grimm, R. Guan, E. K. Han, R. R. Holley-Shanks, B. Hristov, K. B. Idler, K. Jarvis, E. F. Johnson, L. R. Kleinberg, V. Klinghofer, L. M. Lasko, X. Liu, K. C. Marsh, T. P. McGonigal, J. A. Meulbroek, A. M. Olson, J. P. Palma, L. E. Rodriguez, Y. Shi, J. A. Stavropoulos, A. C. Tsurutani, G. D. Zhu, S. H. Rosenberg, V. L. Giranda, D. J. Frost, *Clin Cancer Res* **2007**, *13*, 2728-2737.
- [97] V. Cepeda, M. A. Fuertes, J. Castilla, C. Alonso, C. Quevedo, M. Soto, J. M. Perez, *Recent Pat. Anti-Cancer Drug Discovery* **2006**, *1*, 39-53.
- [98] H. Farmer, N. McCabe, C. J. Lord, A. N. Tutt, D. A. Johnson, T. B. Richardson, M. Santarosa, K. J. Dillon, I. Hickson, C. Knights, N. M. Martin, S. P. Jackson, G. C. Smith, A. Ashworth, *Nature* **2005**, *434*, 917-921.
- [99] B. Evers, R. Drost, E. Schut, M. de Bruin, E. van der Burg, P. W. Derksen, H. Holstege, X. Liu, E. van Drunen, H. B. Beverloo, G. C. Smith, N. M. Martin, A. Lau, M. J. O'Connor, J. Jonkers, *Clin Cancer Res* **2008**, *14*, 3916-3925.
- [100] A. Ashworth, *J. Clin. Oncol.* **2008**, *26*, 3785-3790.
- [101] A. Tulin, *Nat. Biotechnol.* **2011**, *29*, 1078-1079.
- [102] J. A. De Soto, X. Wang, Y. Tominaga, R. H. Wang, L. Cao, W. Qiao, C. Li, X. Xu, A. P. Skoumbourdis, S. A. Prindiville, C. J. Thomas, C. X. Deng, *Intl. J. Bio. Sci.* **2006**, *2*, 179-185.
- [103] J. A. De Soto, C. X. Deng, *Intl. J. Med. Sci.* **2006**, *3*, 117-123.
- [104] D. Bellocchi, A. Macchiarulo, G. Costantino, R. Pellicciari, *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 1151-1157.
- [105] T. D. Penning, G.-D. Zhu, J. Gong, S. Thomas, V. B. Gandhi, X. Liu, Y. Shi, V. Klinghofer, E. F. Johnson, C. H. Park, E. H. Fry, C. K. Donawho, D. J. Frost, F. G. Buchanan, G. T. Bukofzer, L. E. Rodriguez, V. Bontcheva-Diaz, J. J. Bouska, D. J. Osterling, A. M. Olson, K. C. Marsh, Y. Luo, V. L. Giranda, *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 3142-3153.
- [106] S. Ito, Y. Shizuta, O. Hayaishi, *J. Biol. Chem.* **1979**, *254*, 3647-3651.
- [107] A. G. Larsen, A. C. Ostvold, J. Holtlund, T. Kristensen, S. G. Laland, *Biochem. J.* **1982**, *203*, 511-513.
- [108] T. Schwerdtle, I. Walter, A. Hartwig, *DNA Repair* **2003**, *2*, 1449-1463.
- [109] A. Hartwig, A. Pelzer, M. Asmuss, A. Bürkle, *Int. J. Cancer* **2003**, *104*, 1-6.

- [110] I. Walter, T. Schwerdtle, C. Thuy, J. L. Parsons, G. L. Dianov, A. Hartwig, *DNA Repair* **2007**, 6, 61-70.
- [111] W. Ding, W. Liu, K. L. Cooper, X.-J. Qin, P. L. de Souza Bergo, L. G. Hudson, K. J. Liu, *J. Biol. Chem.* **2009**, 284, 6809-6817.
- [112] F. Mendes, M. Groessl, A. A. Nazarov, Y. O. Tsybin, G. Sava, I. Santos, P. J. Dyson, A. Casini, *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 2196-2206.
- [113] M. Serratrice, F. Edafe, F. Mendes, R. Scopelliti, S. M. Zakeeruddin, M. Gratzel, I. Santos, M. A. Cinellu, A. Casini, *Dalton Trans.* **2012**, 41, 3287-3293.
- [114] J. Prakash, J. J. Kodanko, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2013**, DOI 10.1016/j.cbpa.2012.1012.1011.
- [115] P. S. Chae, M.-s. Kim, C.-S. Jeung, S. D. Lee, H. Park, S. Lee, J. Suh, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 2396-2397.
- [116] N. H. Gokhale, S. Bradford, J. A. Cowan, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 2388-2389.
- [117] J. Prakash, J. J. Kodanko, *Inorg. Chem.* **2011**, 50, 3934-3945.
- [118] T. Nyokong, V. Ahsen, *Photosensitizers in Medicine, Environment and Security*, Springer, New York, **2012**.
- [119] K. Kalyanasundaram, *Coord. Chem. Rev.* **1982**, 46, 159-244.
- [120] A. Juris, V. Balzani, F. Barigelletti, S. Campagna, P. Belser, A. von Zelewsky, *Coord. Chem. Rev.* **1988**, 84, 85-277.
- [121] A. Cannizzo, F. van Mourik, W. Gawelda, G. Zgrablic, C. Bressler, M. Chergui, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 3174-3176.
- [122] J. J. Szymczak, F. D. Hofmann, M. Meuwly, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2013**, 15, 6268-6277.
- [123] N. H. Damrauer, G. Cerullo, A. Yeh, T. R. Boussie, C. V. Shank, J. K. McCusker, *Science* **1997**, 275, 54-57.
- [124] D. A. Hoff, R. Silva, L. G. C. Rego, *J. Phy. Chem. C* **2011**, 115, 15617-15626.
- [125] M. K. De Armond, M. L. Myrick, *Acc. Chem. Res.* **1989**, 22, 364-370.
- [126] A. T. Yeh, C. V. Shank, J. K. McCusker, *Science* **2000**, 289, 935-938.
- [127] C. K. Prier, D. A. Rankic, D. W. C. MacMillan, *Chem. Rev. (Washington, DC, U. S.)* **2013**, DOI 10.1021/cr300503r.
- [128] Q. G. Mulazzani, H. Sun, M. Z. Hoffman, W. E. Ford, M. A. J. Rodgers, *J. Phys. Chem.* **1994**, 98, 1145-1150.

- [129] X. Zhang, M. A. J. Rodgers, *J. Phys. Chem.* **1995**, 99, 12797-12803.
- [130] T. Oppenländer, *Photochemical Purification of Water and Air*, Wiley-VCH, Weinheim, **2003**.
- [131] C. J. B. Guozhong Cao, *Annual Review of Nano Research, Vol. 2*, World Scientific Publishing Co, Singapur, **2008**.
- [132] M. Gracanin, C. L. Hawkins, D. I. Pattison, M. J. Davies, *Free Radical Biol. Med.* **2009**, 47, 92-102.
- [133] J. Méndez-Hurtado, R. López, D. Suárez, M. I. Menéndez, *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 8437-8447.
- [134] M. J. Davies, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2003**, 305, 761-770.
- [135] D. Suto, Y. Iuchi, Y. Ikeda, K. Sato, Y. Ohba, J. Fujii, *Arch. Biochem. Biophys.* **2007**, 461, 151-158.
- [136] J. Moan, K. Berg, *Photochem. Photobiol.* **1991**, 53, 549-553.
- [137] S. Hatz, L. Poulsen, P. R. Ogilby, *Photochem. Photobiol.* **2008**, 84, 1284-1290.
- [138] J. Lee, P. Yu, X. Xiao, T. Kodadek, *Mol. Biosyst.* **2008**, 4, 59-65.
- [139] J. Lee, D. G. Udugamasooriya, H.-S. Lim, T. Kodadek, *Nat. Chem. Biol.* **2010**, 6, 258-260.
- [140] D. G. Udugamasooriya, S. P. Dineen, R. A. Brekken, T. Kodadek, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 5744-5752.
- [141] E. F. Pettersen, T. D. Goddard, C. C. Huang, G. S. Couch, D. M. Greenblatt, E. C. Meng, T. E. Ferrin, *J. Comput. Chem.* **2004**, 25, 1605-1612.
- [142] P. Göbel, *Entwurf von Isochinolin-Liganden für das Design von organometallischen Serinprotease-Inhibitoren*, Diplomarbeit, Philipps-Universität Marburg (Marburg), **2010**.
- [143] I. Cade, N. J. Long, A. J. P. White, D. J. Williams, *J. Organomet. Chem.* **2006**, 691, 1389-1401.
- [144] Q. Huang, J. A. Hunter, R. C. Larock, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3437-3444.
- [145] Q. Huang, R. C. Larock, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 3557-3560.
- [146] K. R. Roesch, R. C. Larock, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 86-94.
- [147] J. Zanon, A. Klapars, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 2890-2891.
- [148] J. J. R. M. L. Kakade, J. E. McGhee, G. Puski., *Cereal Chem.* **1974**, 51, 376-381.
- [149] C. E. Stauffer, *Cereal Chem.* **1990**, 67, 296-302.

- [150] C. Yung-Chi, W. H. Prusoff, *Biochem. Pharmacol.* **1973**, 22, 3099-3108.
- [151] B. F. Erlanger, N. Kokowsky, W. Cohen, *Arch. Biochem. Biophys.* **1961**, 95, 271-278.
- [152] C. Fu, M. Wenzel, E. Treutlein, K. Harms, E. Meggers, *Inorg. Chem.* **2012**, 51, 10004-10011.
- [153] S. Rumthao, O. Lee, Q. Sheng, W. Fu, D. C. Mulhearn, D. Crich, A. D. Mesecar, M. E. Johnson, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 5165-5170.
- [154] B. A. Katz, P. A. Sprengeler, C. Luong, E. Verner, K. Elrod, M. Kirtley, J. Janc, J. R. Spencer, J. G. Breitenbucher, H. Hui, D. McGee, D. Allen, A. Martelli, R. L. Mackman, *Chem. Biol.* **2001**, 8, 1107-1121.
- [155] D. Turk, J. Stürzebecher, W. Bode, *FEBS Lett.* **1991**, 287, 133-138.
- [156] B. A. Katz, K. Elrod, C. Luong, M. J. Rice, R. L. Mackman, P. A. Sprengeler, J. Spencer, J. Hataye, J. Janc, J. Link, J. Litvak, R. Rai, K. Rice, S. Sideris, E. Verner, W. Young, *J. Mol. Biol.* **2001**, 307, 1451-1486.
- [157] B. A. Katz, K. Elrod, E. Verner, R. L. Mackman, C. Luong, W. D. Shrader, M. Sendzik, J. R. Spencer, P. A. Sprengeler, A. Kolesnikov, V. W. F. Tai, H. C. Hui, J. Guy Breitenbucher, D. Allen, J. W. Janc, *J. Mol. Biol.* **2003**, 329, 93-120.
- [158] E. Schweizer, A. Hoffmann-Roder, J. A. Olsen, P. Seiler, U. Obst-Sander, B. Wagner, M. Kansy, D. W. Banner, F. Diederich, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 4, 2364-2375.
- [159] Y.-Q. Fang, G. S. Hanan, *Synlett* **2003**, 6, 852-854.
- [160] T. Haino, H. Araki, Y. Yamanaka, Y. Fukazawa, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 3203-3206.
- [161] G. Verniest, X. Wang, N. D. Kimpe, A. Padwa, *J. Org. Chem.* **2009**, 75, 424-433.
- [162] J. C. Freys, O. S. Wenger, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2010**, 5509-5516.
- [163] L. C. King, *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, 66, 894-895.
- [164] F. Kröhnke, *Angewandte Chemie International Edition in English* **1963**, 2, 225-238.
- [165] M. Montalti, S. Wadhwa, W. Y. Kim, R. A. Kipp, R. H. Schmehl, *Inorg. Chem.* **1999**, 39, 76-84.
- [166] M. Querol, B. Bozic, N. Salluce, P. Belser, *Polyhedron* **2003**, 22, 655-664.
- [167] Y.-W. Zhong, N. Vilà, J. C. Henderson, H. D. Abruña, *Inorg. Chem.* **2009**, 48, 7080-7085.
- [168] B. A. Katz, R. Mackman, C. Luong, K. Radika, A. Martelli, P. A. Sprengeler, J. Wang, H. Chan, L. Wong, *Chem. Biol.* **2000**, 7, 299-312.

- [169] M. Bischof, *Entwicklung metallorganischer Verbindungen als Inhibitoren für Serinproteasen*, Diplomarbeit, Philipps-Universität Marburg (Marburg), **2009**.
- [170] M. Bischof, *Verwendung metallorganischer Verbindungen als Inhibitoren für Serinproteasen*, Doktorarbeit, Philipps-Universität Marburg (Marburg), **2013**.
- [171] M. Simon, *Photoinhibierung von Trypsin mit Ruthenium-Komplexen*, Bachelorarbeit, Philipps-Universität Marburg (Marburg), **2012**.
- [172] J. R. Harbour, S. L. Issler, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 903-905.
- [173] M. A. Rubio, D. O. Mártire, S. E. Braslavsky, E. A. Lissi, *J. Photochem. Photobiol. A* **1992**, *66*, 153-157.
- [174] C. Schweitzer, R. Schmidt, *Chem. Rev. (Washington, DC, U. S.)* **2003**, *103*, 1685-1758.
- [175] D. A. Freedman, J. K. Evju, M. K. Pomije, K. R. Mann, *Inorg. Chem.* **2001**, *40*, 5711-5715.
- [176] S. Sprouse, K. A. King, P. J. Spellane, R. J. Watts, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6647-6653.
- [177] M. Helms, *Auxiliargesteuerte Synthese nichtracemischer, cyclometallierter Iridium(III)-Komplexe*, Masterarbeit, Philipps-Universität Marburg (Marburg), **2012**.
- [178] M. Helms, Z. Lin, L. Gong, K. Harms, E. Meggers, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2013**, DOI: 10.1002/ejic.201300411.
- [179] N. L. Kilah, E. Meggers, *Aust. J. Chem.* **2012**, *65*, 1325.
- [180] F. P. Dwyer, E. C. Gyarfas, W. P. Rogers, J. H. Koch, *Nature* **1952**, *170*, 190-191.
- [181] F. Ritterbusch, *Entwicklung metallorganischer Enzyminhibitoren für Histondeacetylasen und Carboanhydrasen* Doktorarbeit, Philipps-Universität Marburg (Marburg), **2012**.
- [182] A. Weber, A. Casini, A. Heine, D. Kuhn, C. T. Supuran, A. Scozzafava, G. Klebe, *J. Med. Chem.* **2003**, *47*, 550-557.
- [183] M. Hissler, W. B. Connick, D. K. Geiger, J. E. McGarrah, D. Lipa, R. J. Lachicotte, R. Eisenberg, *Inorg. Chem.* **2000**, *39*, 447-457.
- [184] S. Abry, F. Lux, B. Albela, A. Artigas-Miquel, S. Nicolas, B. Jarry, P. Perriat, G. Lemerrier, L. Bonneviot, *Chem. Mater.* **2009**, *21*, 2349-2359.
- [185] S. Monroe, J. Scott, A. Chouai, R. Lincoln, R. Zong, R. P. Thummel, S. A. McFarland, *Inorg. Chem.* **2010**, *49*, 2889-2900.
- [186] Y.-M. Pu, A. Christesen, Y.-Y. Ku, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 418-421.
- [187] R. Wang, J.-C. Xiao, B. Twamley, J. n. M. Shreeve, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 671-678.



- [188] F. Himo, T. Lovell, R. Hilgraf, V. V. Rostovtsev, L. Noodleman, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 127, 210-216.
- [189] WO2004089913A1, *Preparation of aminopyrimidines as IKK inhibitors for treating autoimmune diseases and inflammations*, B. Bollbuck, A. Denholm, J. Eder, R. Hersperger, P. Janser, L. Revesz, A. Schlapbach, R. Waelchli, Novartis Ag, Switz.; Novartis Pharma G.m.b.H., **2004**.
- [190] WO2006066846A1, *Use of thiazolidinone derivatives as antiangiogenic agents*, M. Cassin, G. Colella, M. S. De, M. Grugni, Cell Therapeutics Europe S.R.L., Italy, **2006**.
- [191] WO2011145669A1, *Preparation of amide compounds as anticonvulsants*, S. Iwama, T. Tanaka, N. Gotoh, Dainippon Sumitomo Pharma Co., Ltd., Japan, **2011**.
- [192] WO2009007015A1, *Preparation of malonamide derivatives, especially N-[1-[(hetero)/aryl-aryl]ethyl]-N'-(4-carbamimidoyl(hetero)/aryl)malonamides, as factor VIIa inhibitors for treating cardiovascular diseases, especially thrombosis and restenosis*, H. Steinhagen, H. Szillat, M. Follmann, R. Kirsch, V. Wehner, H. Matter, M. Lorenz, K. W. Neuenschwander, A. C. Scotese, Sanofi-Aventis, Fr., **2009**.
- [193] WO2002003978A2, *A combination of phosphonate or phosphorodiamidate FBPase inhibitors and antidiabetic agents useful for the treatment of diabetes*, P. P. D. Van, M. D. Erion, T. Fujiwara, Metabasis Therapeutics, Inc., USA; Sankyo Company, Ltd., **2002**.
- [194] D. R. Williams, A. A. Shah, *Chem. Commun. (Cambridge, U. K.)* **2010**, 46, 4297-4299.
- [195] M. Cheung, R. N. Hunter, III, M. R. Peel, K. E. Lackey, *Heterocycles* **2001**, 55, 1583-1590.
- [196] F. A. Romero, W. Du, I. Hwang, T. J. Rayl, F. S. Kimball, D. Leung, H. S. Hoover, R. L. Apodaca, J. G. Breitenbucher, B. F. Cravatt, D. L. Boger, *J. Med. Chem.* **2007**, 50, 1058-1068.
- [197] H. Germain, C. S. Harris, H. Lebraud, *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 6376-6378.
- [198] WO2009117269A1, *Preparation of substituted 4-hydroxypyrimidine-5-carboxamides as HIF prolyl hydroxylase inhibitors*, M. J. Clements, J. S. Debenham, J. J. Hale, C. B. Madsen-Duggan, T. F. Walsh, Merck & Co., Inc., USA, **2009**.
- [199] T. Sakamoto, S. Kaneda, S. Nishimura, H. Yamanaka, *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, 33, 565-571.
- [200] D. Yang, D. Fokas, J. Li, L. Yu, C. M. Baldino, *Synthesis* **2005**, 47,56.
- [201] A. W. White, N. J. Curtin, B. W. Eastman, B. T. Golding, Z. Hostomsky, S. Kyle, J. Li, K. A. Maegley, D. J. Skaltitzky, S. E. Webber, X.-H. Yu, R. J. Griffin, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 2433-2437.
- [202] J. M. Veauthier, C. N. Carlson, G. E. Collis, J. L. Kiplinger, K. D. John, *Synthesis* **2005**, 2683-2686.
- [203] R. P. Karuvalam, M. Siji, N. Divia, K. R. Haridas, *J. Korean Chem. Soc.* **2010**, 54, 589-593.



- [204] E. Rajanarendar, P. Ramesh, E. K. Rao, G. Mohan, A. S. R. Reddy, *J. Heterocycl. Chem.* **2007**, *44*, 1153-1159.
- [205] S. Shi, T. Xie, T.-M. Yao, C.-R. Wang, X.-T. Geng, D.-J. Yang, L.-J. Han, L.-N. Ji, *Polyhedron* **2009**, *28*, 1355-1361.
- [206] T. Iida, T. Wada, K. Tomimoto, T. Mase, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4841-4844.
- [207] M. van den Heuvel, T. A. van den Berg, R. M. Kellogg, C. T. Choma, B. L. Feringa, *J. Org. Chem.* **2003**, *69*, 250-262.
- [208] R. Chinchilla, C. Nájera, M. Yus, *Chem. Rev. (Washington, DC, U. S.)* **2004**, *104*, 2667-2722.
- [209] H.-L. Liu, S. Kasahara, Y. Yoshikawa, *J. Coord. Chem.* **2005**, *58*, 1249-1259.
- [210] B. Brisig, E. C. Constable, C. E. Housecroft, *New J. Chem.* **2007**, *31*, 1437-1447.
- [211] E. Zysman-Colman, J. D. Slinker, J. B. Parker, G. G. Malliaras, S. Bernhard, *Chem. Mater.* **2008**, *20*, 388-396.
- [212] R. Custelcean, J. Bosano, P. V. Bonnesen, V. Kertesz, B. P. Hay, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4025-4029.
- [213] E. Zysman-Colman, J. D. Slinker, J. B. Parker, G. G. Malliaras, S. Bernhard, *Chem. Mater.* **2007**, *20*, 388-396.
- [214] M. C. Streib, *Entwicklung metallorganischer Verbindungen als Inhibitoren für das 70 kDa Hitzeschockprotein*, Diplomarbeit, Philipps-Universität Marburg (Marburg), **2010**.
- [215] J. Polin, E. Schmohel, V. Balzani, *Synthesis* **1998**, *3*, 321-324.
- [216] J. R. Piper, G. S. McCaleb, J. A. Montgomery, R. L. Kisliuk, Y. Gaumont, F. M. Sirotnak, *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 1080-1087.
- [217] L. Ashfield, C. F. J. Barnard, *Org. Process Res. Dev.* **2006**, *11*, 39-43.
- [218] K. Bahrami, M. M. Khodaei, F. Naali, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6835-6837.
- [219] G.-D. Zhu, J. Gong, V. B. Gandhi, X. Liu, Y. Shi, E. F. Johnson, C. K. Donawho, P. A. Ellis, J. J. Bouska, D. J. Osterling, A. M. Olson, C. Park, Y. Luo, A. Shoemaker, V. L. Giranda, T. D. Penning, *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 4635-4645.
- [220] A. Iwashita, S. Yamazaki, K. Mihara, K. Hattori, H. Yamamoto, J. Ishida, N. Matsuoka, S. Mutoh, *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* **2004**, *309*, 1067-1078.
- [221] US20090095642A1, *Transition metal complexes with pyridyl-imidazole ligands for enzyme-based electrochemical sensors*, T. Ouyang, Z. Liu, J. Latour, T. Chen, L. N. Tran, B. Feldman, F. Mao, A. Heller, Abbott Diabetes Care Inc., USA, **2009**.

- [222] J. M. Chambers, P. A. Hill, J. A. Aaron, Z. Han, D. W. Christianson, N. N. Kuzma, I. J. Dmochowski, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *131*, 563-569.
- [223] K. Lamara, R. K. Smalley, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 2277-2290.
- [224] WO2010027500A1, *Aminotriazolopyridines as kinase inhibitors and their preparation, pharmaceutical compositions and use in the treatment of diseases*, S. Bahmanyar, R. J. Bates, K. Blease, A. A. Calabrese, T. O. Daniel, M. Delgado, J. Elsner, P. Erdman, B. Fahr, G. Ferguson, B. Lee, L. Nadolny, G. Packard, P. Papa, V. Plantevin-Krenitsky, J. Riggs, P. Rohane, S. Sankar, J. Sapienza, Y. Satoh, V. Sloan, R. Stevens, L. Tehrani, J. Tikhe, E. Torres, A. Wallace, B. W. Whitefield, J. Zhao, Signal Pharmaceuticals, LLC, USA . **2010**.
- [225] J. H. Barkalow, J. Breting, B. J. Gaede, A. R. Haight, R. Henry, B. Kotecki, J. Mei, K. B. Pearl, J. S. Tedrow, S. K. Viswanath, *Org. Process Res. Dev.* **2007**, *11*, 693-698.
- [226] Z.-L. Zhou, S. M. Kher, S. X. Cai, E. R. Whitemore, S. A. Espitia, J. E. Hawkinson, M. Tran, R. M. Woodward, E. Weber, J. F. W. Keana, *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 1769-1780.
- [227] A. Landa, A. Minkkilä, G. Blay, K. A. Jørgensen, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 3472-3483.
- [228] Z. Lin, M. A. Celik, C. Fu, K. Harms, G. Frenking, E. Meggers, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 12602-12605.
- [229] B.-S. Du, C.-H. Lin, Y. Chi, J.-Y. Hung, M.-W. Chung, T.-Y. Lin, G.-H. Lee, K.-T. Wong, P.-T. Chou, W.-Y. Hung, H.-C. Chiu, *Inorg. Chem.* **2010**, *49*, 8713-8723.
- [230] S. Kappaun, S. Sax, S. Eder, K. C. Möller, K. Waich, F. Niedermair, R. Saf, K. Mereiter, J. Jacob, K. Müllen, E. J. W. List, C. Slugovc, *Chem. Mater.* **2007**, *19*, 1209-1211.
- [231] V. Marin, E. Holder, R. Hoogenboom, U. S. Schubert, *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry* **2004**, *42*, 4153-4160.
- [232] T. P. Gill, K. R. Mann, *Organometallics* **1982**, *1*, 485-488.
- [233] E. P. Kündig, F. R. Monnier, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 901-904.
- [234] E. Zangrando, N. Kulisic, F. Ravalico, I. Bratsos, S. Jedner, M. Casanova, E. Alessio, *Inorg. Chim. Acta* **2009**, *362*, 820-832.
- [235] T. M. Santos, B. J. Goodfellow, J. Madureira, J. Pedrosa de Jesus, V. Fe'lix, M. G. B. Drew, *New J. Chem.* **1999**, *23*, 1015-1025.
- [236] M. Wenzel, E. Meggers, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2012**, *2012*, 3168-3175.
- [237] X. Zhang, Y. Zhao, S. Li, S. Zhang, *Chem. Commun. (Cambridge, U. K.)* **2010**, *46*, 9173-9175.
- [238] W. S. Perry, S. J. A. Pope, C. Allain, B. J. Coe, A. M. Kenwright, S. Faulkner, *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 10974-10983.
- [239] W.-J. Mei, Y.-J. Liu, N. Wang, Y.-Z. Ma, H. Wang, L.-Q. Luo, S.-L. Huang, *Transition Met. Chem. (London)* **2006**, *31*, 1024-1027.

- [240] H. E. Gottlieb, V. Kotlyar, A. Nudelman, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7512-7515.
- [241] A. R. Katritzky, N. G. Akhmedov, A. Güven, E. F. V. Scriven, S. Majumder, R. G. Akhmedova, C. D. Hall, *J. Mol. Struct.* **2006**, 783, 191-203.
- [242] R. C. Neuman, C. I. o. T. D. o. Chemistry, C. Engineering, *A Nuclear Magnetic Resonance Study of Amidinium Ions in Solution. The Kinetics of the Thermal Decomposition of Azobisisobutyramidines and Their Salts in Solution*, California Institute of Technology, **1963**.
- [243] D. S. Wishart, C. G. Bigam, J. Yao, F. Abildgaard, H. J. Dyson, E. Oldfield, J. L. Markley, B. D. Sykes, *J. Biomol. NMR* **1995**, 6, 135-140.

## 7 Anhang

### 7.1 Abkürzungen und Symbole

ADP	Adenosindiphosphat
APCI	<i>atmospheric-pressure chemical ionization</i>
aq	<i>aqueous</i>
Ar	Aromatisch
Asp	Asparaginsäure
ATP	Adenosintriphosphat
BPO	(Di-)benzoylperoxid
bpy	2,2'-Bipyridin
BRCA	Brustkrebsgen
CA	Carboanhydrase
CALI	<i>chromophore assisted light inactivation</i>
CD	Circulardichroismus
CML	Chronische myeloische Leukämie
Cp	Cyclopentadienyl
Cys	Cystein
d	Doublett
d.r.	<i>diastereomeric ratio</i>
dba	Dibenzylidenaceton
DC	Dünnschichtchromatographie
DCM	Dichlormethan
$\delta$	Chemische Verschiebung (NMR)
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNA	Desoxyribonukleinsäure
dppp	1,3-Bis(diphenylphosphino)propan
DTPA	Diethylentriaminpentaessigsäure

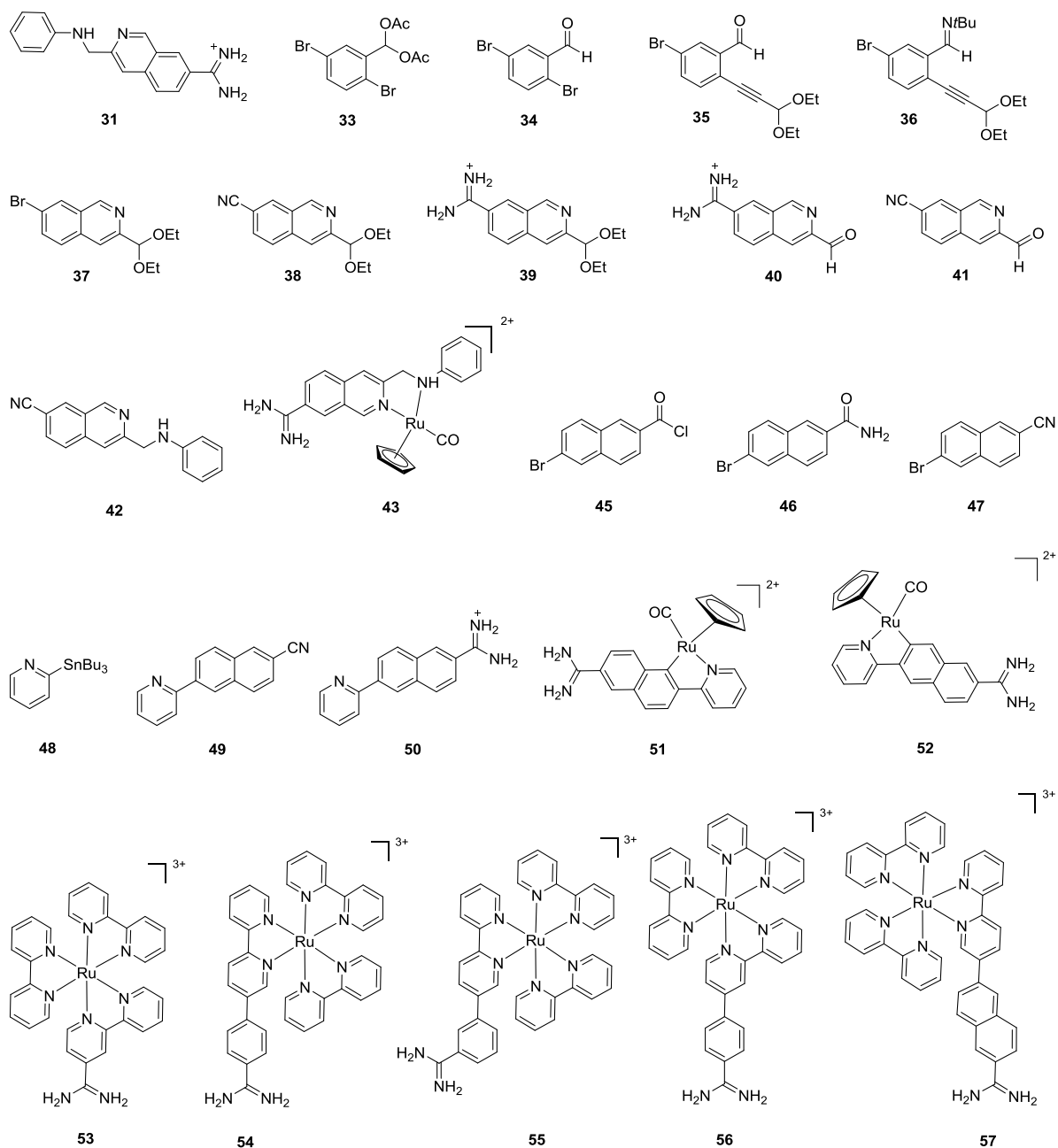
e.r.	<i>enantiomeric ratio</i>
EDTA	Diethylentriaminpentaessigsäure
ELISA	<i>enzyme linked immunosorbent assay</i>
eq	<i>equivalent</i>
ESI	Elektrospray-Ionisation
Et	Ethyl
FT-IR	Fourier-Transform-Infrarot
Gly	Glycin
His	Histidin
HPLC	<i>high performance liquid chromatography</i>
HR-MS	<i>high resolution mass spectrometry</i>
IC <sub>50</sub>	<i>half maximal inhibitory concentration</i>
ISC	<i>intersystem crossing</i>
K <sub>i</sub> -Wert	Dissoziationskonstante eines Inhibitors in der Enzymkinetik
L-Bapa	Benzoyl-L-Arginin- <i>p</i> -Nitroanilid-hydrochlorid
LC-MS	<i>liquid chromatography–mass spectrometry</i>
LiHMDS	Lithiumbis(trimethylsilyl)amid
m	Multipllett
mCPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
Me	Methyl
Met	Methionin
MLCT	<i>metal-to-ligand charge-transfer</i>
NAD <sup>+</sup>	Nicotinamidadenindinukleotid
<i>n</i> Bu	<i>n</i> -Butyl
NMR	<i>nuclear magnetic resonance</i>
PARP	Poly(ADP-ribose)-Polymerase
PDB	<i>protein data bank</i>
PDF	Peptid-Deformylase
pdf	<i>portable document format</i>
ppy	2-Phenylpyridinato

R <sub>f</sub>	Retentionsfaktor
RT	Raumtemperatur
Ser	Serin
t	Triplett
tBu	<i>tert</i> -Butyl
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
Thr	Threonin
TMS	Trimethylsilylgruppe
TRIS	Tris(hydroxymethyl)aminomethan
Trp	Tryptophan
Tyr	Tyrosin
UCSF	University of California, San Francisco
VEGF	<i>vascular endothelial growth factor</i>
$\tilde{\nu}$	Wellenzahl

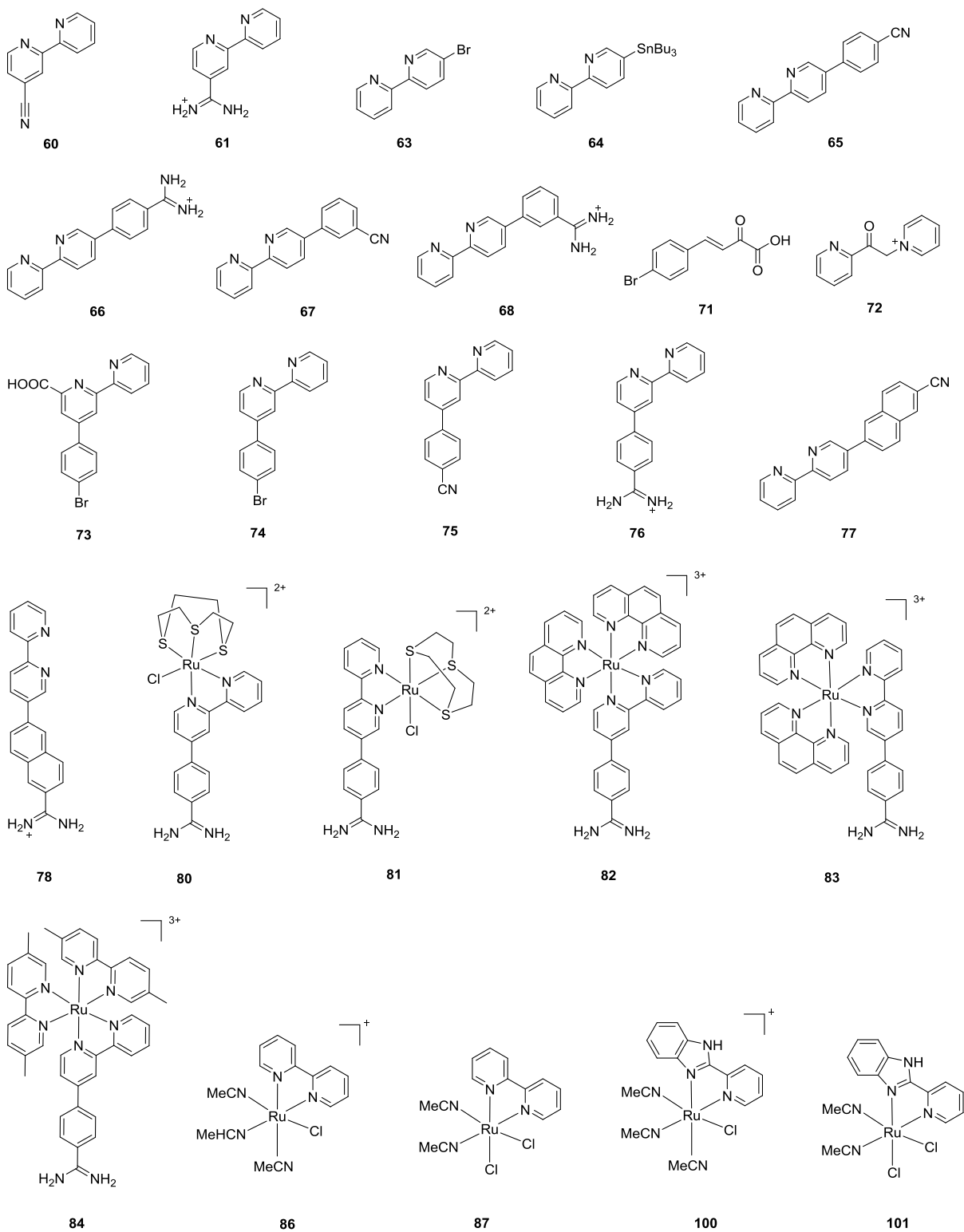


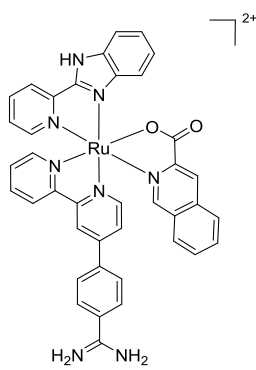
## 7.2 Verzeichnis der Verbindungen

Die Gegenionen der Verbindungen werden nicht dargestellt. Bei den Koordinationsverbindungen handelt es sich im Allgemeinen um Hexafluorophosphat-Anionen und bei den organischen Amiden sowie Komplex **86** und **100** um Chlorid-Ionen. Verbindung **72** hat ein Iodid-Ion als Gegenion.

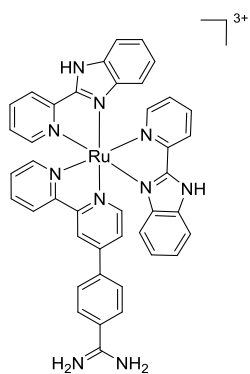




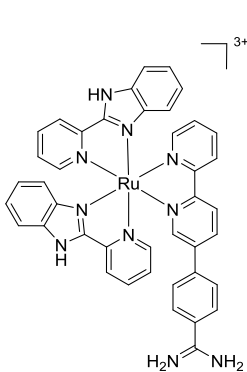




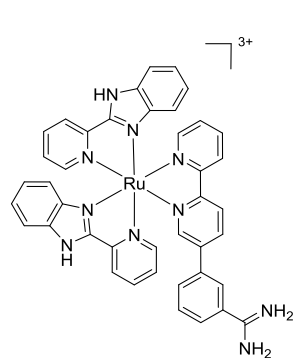
107



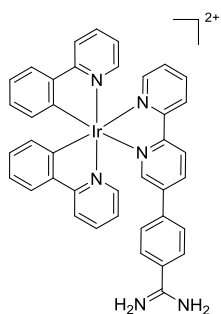
108 (Darstellung durch  
Gabriella Benedek)



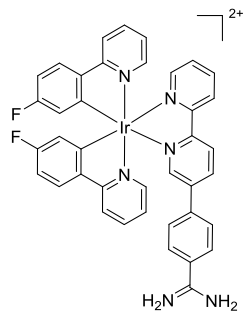
109



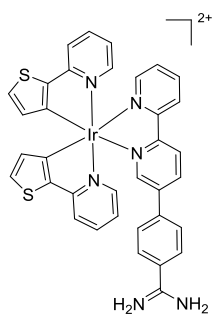
110



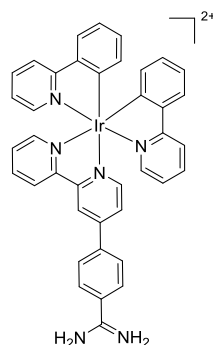
114



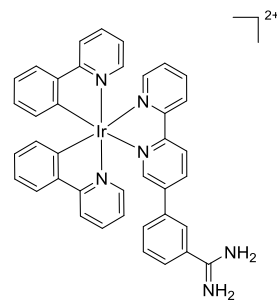
115



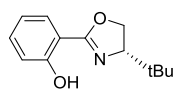
116



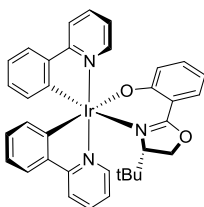
117



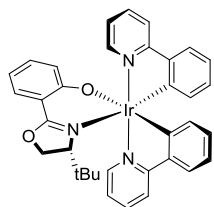
118



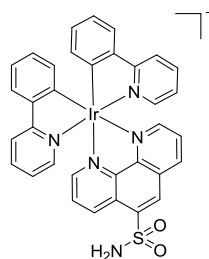
(S)-119



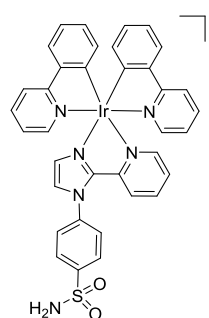
Δ-(S)-120



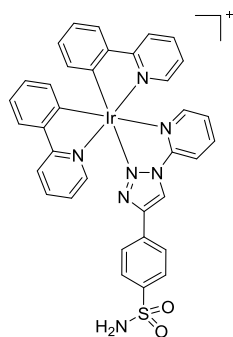
Δ-(S)-120



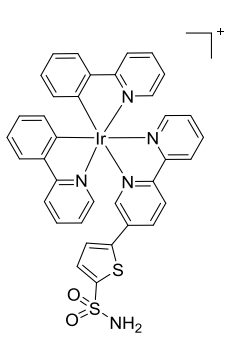
122



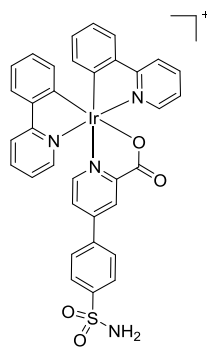
123



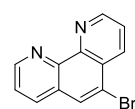
124



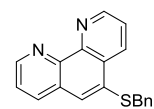
125



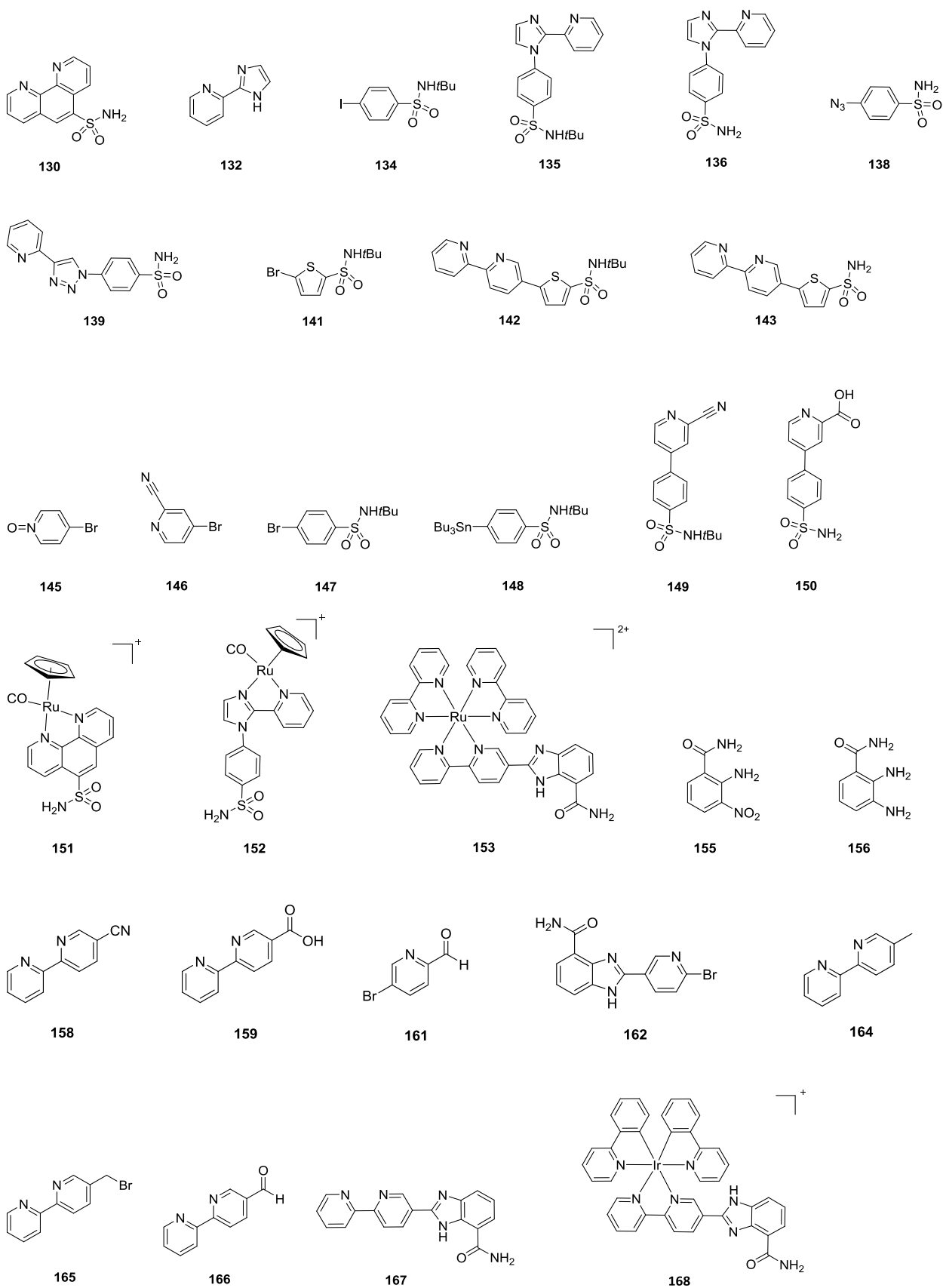
126

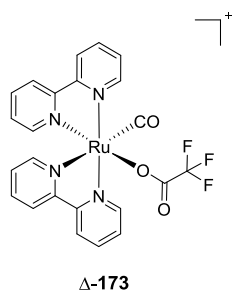
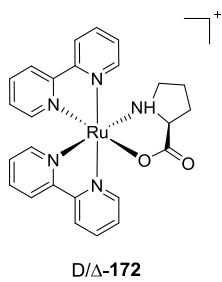


128



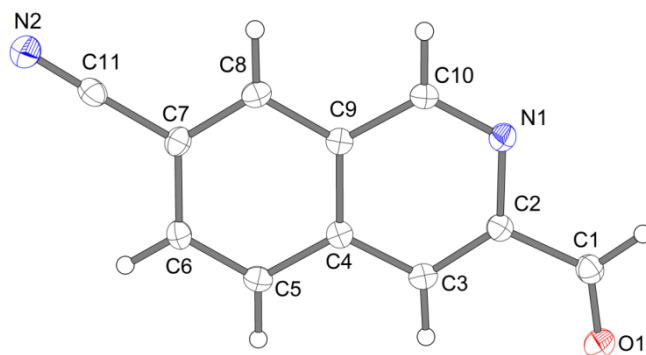
129



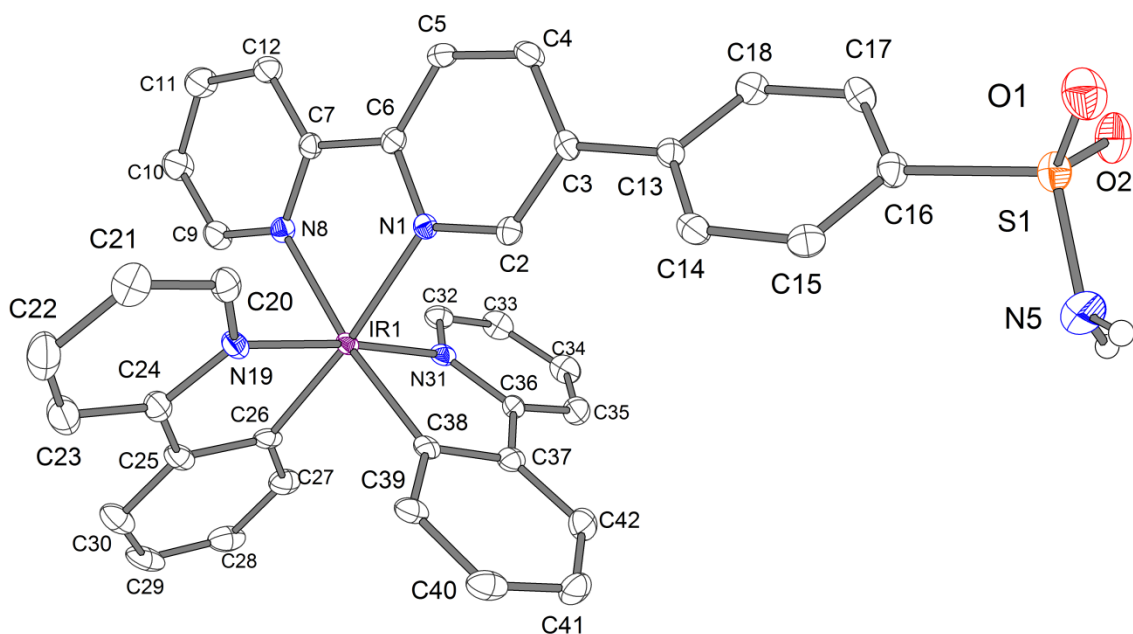




## 7.3 Kristallographische Daten



<b>Strukturformel</b>	$\text{C}_{11}\text{H}_6\text{N}_2\text{O}$	
<b>Molekulargewicht</b>	182.12 g/mol	
<b>Kristallsystem</b>	triklin	
<b>Raumgruppe</b>	P -1	
<b>Dimensionen der Einheitszelle</b>	$a = 3.7889(4) \text{ \AA}$	$\alpha = 81.875(3)^\circ$
	$b = 8.0492(9) \text{ \AA}$	$\beta = 83.898(4)^\circ$
	$c = 14.1319(12) \text{ \AA}$	$\gamma = 84.313(3)^\circ$
<b>Dichte (berechnet)</b>	$1.431 \text{ g/cm}^3$	
<b>Volumen</b>	$422.70(7) \text{ \AA}^3$	
<b>Z</b>	2	
<b>Absorptionskoeffizient</b>	$0.096 \text{ mm}^{-1}$	
<b>F (000)</b>	188	



<b>Strukturformel</b>	$\text{C}_{40}\text{H}_{30}\text{F}_6\text{IrN}_6\text{O}_2\text{PS}$	
<b>Molekulargewicht</b>	995.93 g/mol	
<b>Kristallsystem</b>	monoclin	
<b>Raumgruppe</b>	$P 2_1/n$	
<b>Dimensionen der Einheitszelle</b>	$a = 9.0348(4) \text{ \AA}$	$\alpha = 90^\circ$
	$b = 32.8023(15) \text{ \AA}$	$\beta = 91.509(2)^\circ$
	$c = 12.8128(5) \text{ \AA}$	$\gamma = 90^\circ$
<b>Dichte (berechnet)</b>	$1.743 \text{ Mg/m}^3$	
<b>Volumen</b>	$3795.9(3) \text{ \AA}^3$	
<b>Z</b>	4	
<b>Absorptionskoeffizient</b>	$3.689 \text{ mm}^{-1}$	
<b>F (000)</b>	1960	





## 7.4 Verzeichnis der elektronischen Anhänge

Im elektronischen Anhang auf CD-ROM sind enthalten:

- **Ordner: 1) Analytische Daten**

Die analytischen Daten der Verbindungen (NMR, FT-IR, HR-MS, ggf. CD-Messung). Die Daten wurden jeweils in einer pdf-Datei pro Verbindung zusammengefasst. Die Dateinummerierung entspricht der Verbindungsnummerierung.

- **Ordner: 2) Kristallstruktur**

Die Datensätze der Kristallstrukturen im pdf-Format inklusive der zugehörigen PDB-Dateien.

- **Ordner: 3) Molekulare Modellierung**

PDB-Dateien einiger ausgewählter molekularer Modellierungen

- **Ordner: 4) HPLC-Chromatogramme und Methoden**

HPLC-Chromatogramme der Bestimmung der Enantiomerenreinheit im pdf-Format. Methoden unter Angabe von Temperatur, Laufmittelgradient, Maximaldruck, Flussrate, Detektionswellenlänge und Injektionsvolumen.

- **Ordner: 5) Doktorarbeit**

Doktorarbeit im pdf-Format.

- **Ordner: 6) IC<sub>50</sub>-Bestimmung**

Die Daten der Messungen zur Bestimmung der IC<sub>50</sub>-Werte. Excel, Origin und Word-Dateien. Kopie des Laborbuchs für Enzymassays.



# Erklärung

gemäß § 10, Abs. 1 der Promotionsordnung der mathematisch-naturwissenschaftlichen  
Fachbereiche und des Medizinischen Fachbereichs für seine mathematisch-  
naturwissenschaftlichen Fächer der Philipps-Universität Marburg vom 15.07.2009

Ich erkläre, dass eine Promotion noch an keiner anderen Hochschule als der Philipps-Universität Marburg, Fachbereich Chemie, versucht wurde und versichere, dass ich meine vorgelegte Dissertation

## **Entwicklung metallbasierter Enzyminhibitoren für Serinproteasen, Carboanhydrasen und Poly(ADP-ribose)-Polymerasen**

selbst und ohne fremde Hilfe verfasst, nicht andere als die in ihr angegebenen Quellen oder Hilfsmittel benutzt, alle vollständig oder sinngemäß übernommenen Zitate als solche gekennzeichnet sowie die Dissertation in der vorliegenden oder ähnlichen Form noch bei keiner anderen in- oder ausländischen Hochschule anlässlich eines Promotionsgesuchs oder zu anderen Prüfungszwecken eingerichtet habe.

Marburg, den 12.07.2013

